

### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

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

### **Инструкции по применению, обращению и уничтожению**

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 часов при температуре от +2°C до +8°C, если разведение проводят в контролируемых и валидированных асептических условиях. Химическая и физическая стабильность приготовленного раствора сохраняются в течение 48 часов при температуре от +2°C до +30°C в 0.9% растворе натрия хлорида. Неиспользованный препарат, оставшийся во флаконе, уничтожают, так как он не содержит консервантов.

### **Побочное действие**

Наиболее серьезные побочные действия: перфорации желудочно-кишечного тракта, кровоизлияния, включая легочные кровотечения/кровохарканье (чаще встречаются у пациентов с немелкоклеточным раком легкого), артериальная тромбоэмболия.

У пациентов, получавших препарат Авастин®, наиболее часто наблюдались: повышение артериального давления, повышенная утомляемость или астения, диарея и боль в животе. Повышение артериального давления 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 категории: очень часто ( $\geq 10\%$ ), часто ( $\geq 1\% - < 10\%$ ), нечасто ( $\geq 0.1\% - < 1\%$ ), редко ( $\geq 0.01\% - < 0.1\%$ ) и 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, однако Авастин® в комбинации с химиотерапевтическими препаратами может усиливать проявления этих реакций. Примеры включают ладонно-подошвенный синдром при терапии капецитабином или пегилированным липосомальным доксорубицином, периферическую сенсорную нейропатию при терапии паклитакселом или оксалиплатином, поражение ногтей или алопецию при терапии паклитакселом, паронихию при терапии эрлотинибом.

*Со стороны системы кроветворения:* очень часто – фебрильная нейтропения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; часто – анемия, лимфоцитопения.

*Со стороны нервной системы:* очень часто – периферическая сенсорная нейропатия, 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 артериального давления; часто – хроническая сердечная недостаточность, суправентрикулярная тахикардия, артериальная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен, кровотечение, в том числе легочное, внутричерепное, со стороны слизистой оболочки и кожи, ЖКТ и из опухоли.

*Со стороны органов дыхания:* очень часто – одышка, носовое кровотечение, ринит, кашель; часто – тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), гипоксия.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – анорексия, диарея, тошнота, рвота, боль в животе, запор, стоматит, ректальное кровотечение; часто – перфорация желудочно-кишечного тракта, непроходимость кишечника, в том числе обтурационная, свищи между влагалищем и прямой кишкой (наиболее часто встречающийся вариант свищей между влагалищем и ЖКТ), гастроинтестинальные расстройства, боль в прямой кишке.

*Со стороны репродуктивной системы:* очень часто – недостаточность функции яичников (аменорея продолжительностью 3 мес. и более (концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)  $\geq 30$  мМЕ/мл при отрицательном тесте на беременность с определением бета хорионического гонадотропина человека ( $\beta$ -ХГЧ) в сыворотке)); часто – боль в малом тазу.

*Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:* 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, боль в спине.

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

*Местные реакции:* очень часто – боли, в том числе в месте введения препарата.

*Прочие:* очень часто – астения, повышенная утомляемость, пирексия, воспаление слизистых оболочек различной локализации, снижение массы тела, паронихия; часто – летаргия, заторможенность, сепсис, абсцесс, целлюлит, присоединение вторичных инфекций, дегидратация.

*Нарушения со стороны лабораторных показателей:* очень часто – гипомагниемия, гипонатриемия; часто – гипонатриемия 3-5 степени по NCI-CTC AE. Отмечались гипергликемия, гипокалиемия, увеличение протромбинового времени, увеличение международного нормализованного отношения (МНО).

#### **Пострегистрационное наблюдение**

*Врожденные, наследственные и генетические нарушения:* случаи аномалий развития плода наблюдались у женщин, получавших бевацизумаб в монотерапии или в комбинации с известными эмбриотоксичными химиотерапевтическими препаратами.

*Со стороны нервной системы:* гипертензивная энцефалопатия (очень редко); синдром задней обратимой энцефалопатии (редко).

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

*Со стороны органов дыхания:* перфорация носовой перегородки (частота возникновения неизвестна), легочная гипертензия (частота возникновения неизвестна), дисфония (часто).

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* гастроинтестинальная язва (частота возникновения неизвестна).

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* перфорация желчного пузыря (частота возникновения неизвестна).

*Аллергические и инфузионные реакции:* реакции гиперчувствительности, инфузионные реакции (частота возникновения неизвестна); со следующими возможными одновременными проявлениями: одышка/затруднение дыхания, «приливы»/покраснение/сыпь, снижение или повышение артериального давления, снижение насыщения кислородом, боль в груди, озноб и тошнота/рвота.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* остеонекроз челюсти (в основном у пациентов, получавших сопутствующую терапию бисфосфонатами или получавших терапию бисфосфонатами ранее). У детей, получавших препарат Авастин<sup>®</sup>, были отмечены случаи остеонекроза другой локализации (случаи остеонекроза, наблюдавшиеся у детей в рамках клинических исследований, не спонсируемых компанией, были выявлены при пострегистрационном наблюдении и добавлены в раздел о пострегистрационном наблюдении, хотя в опубликованных данных не было

информации ни о степени тяжести по критериям СТС (общие критерии токсичности), ни о частоте сообщений).

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

### **Передозировка**

При назначении бевацизумаба в максимальной дозе 20 мг/кг каждые 2 недели внутривенно у нескольких пациентов отмечена головная боль (мигрень) тяжелой степени тяжести.

При передозировке возможно усиление вышеперечисленных дозозависимых побочных явлений. Специфического антидота нет. Лечение симптоматическое.

### **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, эрлотинибом или химиотерапевтическими препаратами (ИФЛ, ФУ/ЛВ, карбоплатин/паклитаксел, капецитабин, доксорубицин или цисплатин/гемцитабин).

#### *Влияние препарата Авастин® на фармакокинетику других противоопухолевых препаратов*

Не было зарегистрировано клинически значимого влияния препарата Авастин® на фармакокинетику сопутствующих препаратов: интерферон альфа-2а, эрлотиниб (и его активный метаболит OSI-420); или химиотерапевтических препаратов: иринотекан (и его активный метаболит SN38), капецитабин, оксалиплатин (определялось по свободному и общему уровню платины) и цисплатин. Достоверных данных о влиянии препарата Авастин® на фармакокинетику гемцитабина нет.

#### *Комбинация препарата Авастин® и сунитиниба*

При применении препарата Авастин® (10 мг/кг один 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.

#### *Комбинация с химиотерапией на основе препаратов платины или таксанов*

Повышение частоты развития тяжелой нейтропении, фебрильной нейтропении или инфекций с или без тяжелой нейтропении (включая случаи с летальным исходом) наблюдались в основном у пациентов, получавших химиотерапию на основе таксанов или препаратов платины для лечения немелкоклеточного рака легкого и метастатического рака молочной железы.

#### *Лучевая терапия*

При изучении препарата Авастин® в комбинации с лучевой терапией и химиотерапией (темозоломидом) у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой новых нежелательных явлений, ассоциированных с препаратом Авастин®, не зарегистрировано. Безопасность и эффективность препарата Авастин® в комбинации с лучевой терапией при других показаниях не установлена.

Моноклональные антитела, специфичные к рецепторам эпидермального фактора роста (EGFR) человека, в комбинации с химиотерапевтическими режимами, содержащими бевацизумаб

Исследования взаимодействия не проводились. Не следует применять моноклональные антитела к EGFR для лечения метастатического колоректального рака в комбинации с химиотерапевтическими режимами, содержащими бевацизумаб.

Результаты рандомизированных исследований 3 фазы у пациентов с метастатическим колоректальным раком предполагают, что применение моноклональных антител к EGFR (панитумумаб и цетуксимаб) в комбинации с бевацизумабом и химиотерапией ассоциируется со снижением показателей выживаемости без прогрессирования и/или общей выживаемости и увеличением токсичности при сравнении с применением только бевацизумаба и химиотерапии.

Препарат Авастин® фармацевтически несовместим с растворами декстрозы.

### **Особые указания**

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

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

### ***Перфорации и свищи желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)***

У пациентов, получающих препарат Авастин®, существует повышенный риск развития *перфорации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и желчного пузыря*. Наблюдались тяжелые случаи перфорации ЖКТ, в том числе и фатальные (у 0.2%-1% всех пациентов, получавших препарат Авастин®).

При изучении применения препарата Авастин® у пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки случаи перфорации ЖКТ (всех степеней тяжести) наблюдались у 3.2% пациентов, всем этим пациентам ранее проводилась лучевая терапия органов малого таза.

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.

*Свищи ЖКТ* (всех степеней тяжести) у пациентов с метастатическим колоректальным раком и раком яичника возникали у 2% пациентов, реже при других локализациях опухоли.

Пациенты, получавшие терапию препаратом Авастин® для лечения персистирующего, рецидивирующего или метастатического рака шейки матки, могут иметь повышенный риск образования свищей между влагалищем и любым отделом ЖКТ (желудочно-кишечно-влагалищные свищи).

При изучении применения препарата Авастин® у пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки частота образования желудочно-кишечно-влагалищных свищей составила 8.3%, во всех случаях ранее проводилась лучевая терапия органов малого таза. У пациентов, имеющих желудочно-кишечно-влагалищный свищ, может также иметь место кишечная непроходимость и

может потребоваться необходимость хирургического вмешательства, в том числе наложение стомы.

### ***Свищи других локализаций (кроме отделов ЖКТ)***

Пациенты могут иметь повышенный риск развития свищей во время терапии препаратом Авастин®.

При терапии препаратом Авастин® зарегистрированы серьезные случаи образования свищей, включая случаи с летальным исходом.

При изучении препарата Авастин® у пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки случаи образования свищей негастроинтестинальной локализации (влагалищных, мочепузырных или женских половых путей) наблюдались у 1.8% пациентов, получавших Авастин®.

Нечасто ( $\geq 0.1\%$  -  $< 1\%$ ) регистрировались случаи образования свищей других локализаций (бронхоплевральные, 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®.

### ***Кровотечения***

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%-6.9%. 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 минут, 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.

Возможными факторами риска развития легочных кровотечений/кровохарканья являются: определенно установленный плоскоклеточный гистологический тип опухоли, прием противоревматических/противовоспалительных препаратов, антикоагулянтов, предшествующая лучевая терапия, терапия препаратом Авастин®, атеросклероз, центральное расположение опухоли, образование каверны до или во время лечения. При этом развитие кровотечений статистически достоверно связано только с наличием опухоли плоскоклеточного гистологического типа, а также с терапией препаратом Авастин®.

У пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получающих препарат Авастин®, существует повышенный риск образования серьезных легочных кровотечений/кровохарканья, в некоторых случаях с фатальным исходом. 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 том числе ректальное кровотечение и мелена.