

Редко наблюдались кровотечения, в том числе внутримозговые кровоизлияния, у пациентов с метастатическим поражением центральной нервной системы (ЦНС) или с глиобластомой.

Необходимо проводить мониторинг симптомов внутримозговых 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.

Нарушения со стороны органа зрения

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.

Артериальная гипертензия

При изучении применения препарата Авастин®, за исключением пациентов, получавших препарат Авастин® в комбинации с эрлотинибом в качестве первой линии терапии неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого с активирующими мутациями в гене EGFR, общая частота возникновения артериальной гипертензии всех степеней тяжести варьировалась (до 42.1%). Общая 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.

У пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с эрлотинибом в качестве первой линии терапии неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого с активирующими мутациями в гене EGFR, артериальная гипертензия всех степеней тяжести наблюдалась с частотой 77.3%; артериальная гипертензия 3-й степени тяжести наблюдалась у 60.0% пациентов; явлений артериальной гипертензии 4-й или 5-й степени тяжести отмечено не было.

Клинические данные по безопасности позволяют предположить, что частота случаев повышения артериального давления (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 ангиотензинпревращающего фермента (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.

Синдром задней обратимой энцефалопатии

При терапии препаратом Авастин® зарегистрированы редкие 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 магнитно-резонансной томографии (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.

Артериальная тромбоэмболия

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 5.9% (0.8% с летальным исходом).

При возникновении артериальной тромбоэмболии терапию препаратом Авастин® необходимо прекратить. Артериальная тромбоэмболия в анамнезе, сахарный диабет или возраст старше 65 лет ассоциируются с повышенным риском возникновения артериальной тромбоэмболии во время лечения препаратом Авастин®. При лечении таких пациентов необходимо проявлять осторожность.

Венозная тромбоэмболия

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%.

Явления венозной тромбоэмболии 3-5 степени тяжести сообщались у 7.8% пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с химиотерапией. У пациентов, перенесших явление венозной тромбоэмболии и получающих терапию препаратом Авастин® и химиотерапию, имеется повышенный риск рецидива венозной тромбоэмболии.

Пациенты, получавшие препарат Авастин® для лечения персистирующего, рецидивирующего или метастатического рака шейки матки, имеют повышенный риск возникновения явлений венозной тромбоэмболии. Явления 3-5 степени тяжести наблюдались у 10.6% таких пациентов.

Явления венозной тромбоэмболии 3-5 степени тяжести сообщались у 7.6% пациентов с впервые диагностированной глиобластомой, получавших бевацизумаб в комбинации с химиотерапией и лучевой терапией, по сравнению с 8.0% пациентов, получавших химиотерапию и лучевую терапию.

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

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 Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (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/м² 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.

Заживление ран

Препарат Авастин® может отрицательно влиять на заживление ран.

Зарегистрированы серьезные случаи осложнений заживления ран с летальным исходом.

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. При терапии впервые диагностированной глиобластомы частота послеоперационных осложнений заживления ран 3-5 степени тяжести (включая осложнения после краниотомии) составила 3.3% у пациентов, получавших Авастин® в комбинации с химиотерапией и лучевой терапией.

Зарегистрированы редкие случаи *некротизирующего фасциита* (в том числе с летальным исходом) у пациентов, получавших лечение препаратом Авастин®. Данное явление, как правило, развивалось на фоне нарушения заживления ран, перфорации желудочно-кишечного тракта или образования фистул.

В случае выявления некротизирующего фасциита препарат Авастин® должен быть отменен и незамедлительно начато соответствующее лечение.

Протеинурия

Протеинурия наблюдалась у 0.7%-54.7% 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.

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

При развитии нефротического синдрома 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 в сутки терапия препаратом Авастин® временно приостанавливалась до снижения протеинурии < 2 г в сутки.

Нейтропения

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

Инфузионные реакции/реакции гиперчувствительности

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. При изучении препарата Авастин® такие реакции наблюдались часто (у 5% пациентов, получавших бевацизумаб).

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.

Остеонекроз челюсти

Сообщалось о случаях остеонекроза челюсти у онкологических пациентов, получавших препарат Авастин®. Большинство из этих пациентов получали бисфосфонаты внутривенно 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 внутривенно.

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 внутривенно.

Инфекции

При изучении препарата Авастин® в комбинации с химиотерапией и лучевой терапией у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой частота инфекций любой степени тяжести составила 54.4% (12.8% для инфекций 3-5 степени тяжести).

Нарушения со стороны лабораторных показателей

При изучении применения препарата Авастин® отмечалось транзиторное повышение концентрации сывороточного креатинина (в 1.5-1.9 раз выше в сравнении с исходной концентрацией) с наличием или отсутствием протеинурии. Наблюдаемое повышение концентрации сывороточного креатинина не сопровождалось более высокой частотой клинических проявлений нарушения функции почек у пациентов, получавших лечение препаратом Авастин®.

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 нейтропии (всех степеней тяжести), диареи, тошноты, головной боли и утомляемости по сравнению с пациентами ≤ 65 лет. При исследовании

препарата Авастин® при метастатическом колоректальном раке повышения частоты развития других побочных реакций, связанных с применением препарата Авастин® (перфорации ЖКТ, осложнения, связанные с заживлением ран, ХСН и кровотечения), у пациентов старше 65 лет по сравнению с пациентами ≤65 лет не отмечено.

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

Препарат 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®.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и 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.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 25 мг/мл

По 100 мг/4 мл или 400 мг/16 мл препарата в стеклянный флакон (стекло гидролитического класса I ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой. 1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

В случае упаковки на АО «ОРТАТ»: 1 флакон с препаратом помещают в пластиковый или картонный поддон, который вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хром-эрзац по ГОСТ 32096-2013 или импортного. С целью контроля первого вскрытия на пачку наклеивают самоклеящиеся стикеры с логотипом АО «ОРТАТ».

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре 2-8°C в защищенном от света месте.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Дженентек Инк., США

Genentech Inc., 4625 NE Brookwood Parkway, Hillsboro, OR 97124, USA

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

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

Рош Диагностикс ГмбХ, Германия

Roche Diagnostix GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Организация, принимающая претензии от потребителей

Претензии потребителей направлять в компанию АО «Рош-Москва» по адресу:

107045, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99

или через форму обратной связи на сайте:

www.roche.ru

В случае упаковки на АО «ОРТАТ» претензии потребителей направлять по адресу:

157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

тел./факс (4942) 650-806