

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора
Департамента лекарственных
средств и медицинских изделий
Министерства здравоохранения
Кыргызской Республики
Бекбоев К.Т. 
« 30 » мая 2022г.

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АВАСТИН®

Торговое наименование

Авастин®

Международное непатентованное или группировочное наименование

Бевацизумаб

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 флакон содержит:

активное вещество: бевацизумаб – 100 мг (концентрация во флаконе 100 мг/4 мл)/ 400 мг (концентрация во флаконе 400 мг/16 мл);

вспомогательные вещества: α,α-трегалозы дигидрат – 240.0/960.0 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат – 23.2/92.8 мг, натрия гидрофосфат безводный – 4.8/19.2 мг, полисорбат 20 – 1.6/6.4 мг, вода для инъекций до 4.0/16.0 мл.

Описание

Прозрачная или опалесцирующая, бесцветная или слегка коричневатого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство, антитела моноклональные.

Код АТХ

L01XC07

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

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 дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в системе для экспрессии, представленной клетками яичников китайского хомячка. Бевацизумаб состоит из 214 аминокислот и имеет молекулярный вес около 149000 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 внутривенного введения (в/в) 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, 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.

По данным популяционного фармакокинетического мета-анализа значимого различия фармакокинетики бевацизумаба в зависимости от расы при включении в анализ массы тела или в зависимости от возраста не отмечалось (корреляция между клиренсом креатинина и возрастом пациента отсутствует [медиана возраста – 59 лет, а 5-й и 95-й процентиля – 37 и 76 лет]).

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 иммуноглобулинов класса G (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 кристаллизующему фрагменту IgG (FcRn-рецепторами) защищает его от клеточного метаболизма и обеспечивает длительный период полувыведения.

Выведение

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

Клиренс бевацизумаба составляет 0.188 л/сутки у женщин и 0.220 л/сутки у мужчин. После коррекции дозы с учетом массы тела у мужчин клиренс бевацизумаба на 17% больше, чем у женщин. Согласно двухкамерной модели период полувыведения для женщин составляет 18 дней, а 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

Фармакокинетику бевацизумаба оценивали у пациентов в клинических исследованиях с использованием популяционной фармакокинетической модели (возраст пациентов: 7 месяцев – 21 год; масса тела: 5.9 – 125 кг). Результаты изучения фармакокинетики показали, что клиренс и объем распределения бевацизумаба были сопоставимы у пациентов детского возраста и взрослых пациентов при нормализации по массе тела. Возраст не оказывал влияния на значения показателей фармакокинетики бевацизумаба при поправке на массу тела.

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

Безопасность и эффективность бевацизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась, т.к. печень не является основным органом метаболизма и выведения бевацизумаба.

Показания

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;
- в качестве первой линии терапии при распространенном неоперабельном, метастатическом или рецидивирующем неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого с активирующими мутациями в гене EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) в комбинации с эрлотинибом.

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 Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)):

- в комбинации с лучевой терапией и темозоломидом у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой;
- в монотерапии или в комбинации с иринотеканом 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 Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO)) эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины;

- в комбинации с карбоплатином и гемцитабином или с карбоплатином и паклитакселом 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.

Персистирующий, рецидивирующий или метастатический рак шейки матки:

- в комбинации с паклитакселом и цисплатином или паклитакселом и топотеканом.

Противопоказания

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

Беременность и период кормления грудью.

Детский возраст до 18 лет, почечная и печеночная недостаточность (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью

При артериальной тромбоэмболии в анамнезе; сахарном диабете; возрасте старше 65 лет; врожденном геморрагическом диатезе и приобретенной коагулопатии; при приеме антикоагулянтов для лечения тромбоэмболии до начала терапии препаратом Авастин®; клинически значимом сердечно-сосудистом заболевании (ишемическая болезнь сердца или хроническая сердечная недостаточность в анамнезе); артериальной гипертензии; венозной тромбоэмболии; заживлении ран; кровотечении/кровохарканье; желудочно-кишечной перфорации в анамнезе; синдроме задней обратной энцефалопатии; нейтропении; протеинурии.

Способ применения и дозы

Препарат Авастин® вводят только внутривенно капельно; вводить препарат внутривенно струйно или болюсно 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. Следует использовать стерильную иглу и шприц для приготовления раствора для инфузий препарата Авастин®. Концентрация бевацизумаба в приготовленном растворе должна находиться в пределах 1.4-16.5 мг/мл.

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

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 один раз в 2 недели или 7.5 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

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

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

- при прогрессировании заболевания после терапии первой линии, включавшей препарат Авастин[®]: 5 мг/кг один раз в 2 недели или 7.5 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно;

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

Местно рецидивирующий или метастатический рак молочной железы (РМЖ)

10 мг/кг один раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

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

Распространенный неоперабельный, метастатический или рецидивирующий неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого

- *Первая линия терапии немелкоклеточного рака легкого в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины*

Препарат Авастин[®] назначается 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 один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии дополнительно к химиотерапии на основе цисплатина;

- 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии дополнительно к химиотерапии на основе карбоплатина.

- *Первая линия терапии немелкоклеточного рака легкого с активирующими мутациями в гене EGFR в комбинации с эрлотинибом*

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии дополнительно к терапии эрлотинибом.

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

Информацию о выборе пациентов и дозах см. в полной инструкции по медицинскому применению на эрлотиниб.

Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак

10 мг/кг один раз в 2 недели в виде внутривенной 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 один раз в 2 недели в виде внутривенной 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 один раз в 2 недели в комбинации с темозоломидом. Темозоломид назначают 4-недельными циклами, продолжительность терапии темозоломидом – до 6 циклов. Далее введение препарата Авастин[®] продолжается в виде монотерапии в дозе 15 мг/кг один раз в 3 недели.

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

При рецидивирующем заболевании: 10 мг/кг один раз в 2 недели в виде внутривенной 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 один раз в 3 недели в виде внутривенной 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 один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с карбоплатином и паклитакселом (6-8 циклов); далее введение препарата Авастин® продолжается в виде монотерапии или

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной 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 один раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с одним из следующих препаратов: паклитакселом, топотеканом (при «еженедельном» режиме введения топотекана – то есть в 1, 8 и 15-й дни каждые 4 недели) или пегилированным липосомальным доксорубицином или

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с топотеканом, применяемым ежедневно в течение 5 последовательных дней каждые 3 недели. При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин® следует прекратить.

Персистирующий, рецидивирующий или метастатический рак шейки матки

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с химиотерапевтическими режимами: паклитаксел и цисплатин или паклитаксел и топотекан.

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

Режим дозирования у особых групп пациентов

Дети и подростки

Препарат Авастин® противопоказан детям до 18 лет. Безопасность и эффективность препарата Авастин® у пациентов до 18 лет не установлена.

Добавление препарата Авастин® к стандартной терапии в клинических исследованиях не показало клинической пользы у пациентов детского возраста с глиомой высокой степени злокачественности и у пациентов детского возраста с метастатической рабдомиосаркомой или нерабдомиосаркомной саркомой мягких тканей.

В публикациях описаны наблюдавшиеся у получавших препарат Авастин® пациентов в возрасте до 18 лет случаи остеонекроза различной локализации кроме остеонекроза челюсти.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Коррекции дозы у пациентов в возрасте старше 65 лет не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

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