

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 кровотока: 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) ≥ 30 мМЕ/мл при отрицательном тесте на беременность с определением бета хорионического гонадотропина человека (β -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[®], 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.