

06-05-10

ИНСТРУКЦИЯ

**по медицинскому применению препарата
АВАСТИН® (AVASTIN®)**

Регистрационный номер

ЛС-000533

Торговое название препарата

Авастин®

Международное непатентованное название

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) или 400 мг (концентрация во флаконе 400 мг/16 мл)

вспомогательные вещества: α,α-трегалозы дигидрат, натрия дигидрофосфата моногидрат, натрия гидрофосфат безводный, полисорбат 20, вода для инъекций.

Описание

Прозрачная или опалесцирующая жидкость, бесцветная или светло-коричневого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухольное средство, антитела моноклональные.

Код АТХ [L01XC07]

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Авастин® (бевацизумаб) - рекомбинантное гиперхимерное (гуманизированное, приближенное к человеческому) моноклональное антитело, которое селективно связывается с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor - VEGF) и нейтрализует его. Авастин® ингибирует связывание фактора роста эндотелия сосудов с его рецепторами (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.

Клиническая эффективность

Метастатический колоректальный рак

Авастин® в комбинации с иринотеканом, фторурацилом и лейковорином (ИФЛ) в качестве первой линии терапии у пациентов с метастатическим колоректальным раком статистически значимо увеличивает общий период выживания во всех подгруппах пациентов независимо от возраста, пола, общего состояния, локализации первичной опухоли, количества пораженных органов и продолжительности метастатического заболевания. Добавление препарата Авастин® к химиотерапии ИФЛ увеличивает период выживания без прогрессирования заболевания, общую частоту ответа на лечение и продолжительность ответа на лечение.

При назначении препарата Авастин® (5 мг/кг каждые 2 недели) в комбинации с фторурацилом (ФУ) и лейковорином (ЛВ) (ФУ/ЛВ) в качестве первой линии терапии у пациентов с метастатическим колоректальным раком и наличием противопоказаний для терапии иринотеканом отмечены: более высокая частота объективного ответа на лечение, статистически значимое увеличение периода выживания без прогрессирования и тенденция к увеличению периода выживания по сравнению с назначением только химиотерапии ФУ/ЛВ.

При назначении препарата Авастин® (7.5 мг/кг каждые 3 недели) в комбинации с капецитабином перорально и оксалиплатином в/в (XELOX) или при назначении препарата Авастин® (5 мг/кг каждые 2 недели) в комбинации с лейковорином и фторурацилом болюсно, а затем фторурацилом инфузионно и оксалиплатином в/в (FOLFOX-4) отмечено статистически значимое увеличение периода выживания без прогрессирования по сравнению с назначением только химиотерапии. Авастин® в комбинации с XELOX и Авастин® в комбинации с FOLFOX-4 обладают эквивалентными показателями общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

При назначении препарата Авастин® (10 мг/кг каждые 2 недели) в комбинации с лейковорином и фторурацилом болюсно, а затем фторурацилом инфузионно и оксалиплатином в/в (FOLFOX-4) пациентам, ранее получавшим терапию (вторая линия терапии), с распространенным колоректальным раком, отмечено статистически значимое увеличение общей выживаемости, выживания без прогрессирования и более высокая частота объективного ответа по сравнению с назначением только химиотерапии.

Местно рецидивирующий или метастатический рак молочной железы

Авастин® (10 мг/кг каждые 2 недели) в комбинации с паклитакселом в качестве первой линии терапии у пациентов с местно рецидивирующим или метастатическим раком молочной железы статистически значимо увеличивает период выживания без прогрессирования заболевания и частоту объективного ответа по сравнению с назначением только химиотерапии.

Авастин® (7.5 мг/кг или 15 мг/кг каждые 3 недели) в комбинации с доцетакселом в качестве первой линии терапии у пациентов HER2- негативным метастатическим или местно рецидивирующим раком молочной железы, ранее не получавших химиотерапию по поводу метастатической болезни, статистически значимо увеличивает период выживания без прогрессирования заболевания и частоту объективного ответа по сравнению с назначением только химиотерапии.

Распространенный неоперабельный, метастатический или рецидивирующий неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого

Авастин® (15 мг/кг каждые 3 недели) в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины (карбоплатин и паклитаксел в/в) в качестве первой линии терапии у пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого статистически значимо увеличивает общую выживаемость, период выживания без прогрессирования заболевания и частоту объективного ответа по сравнению с назначением только химиотерапии.

Авастин® (7.5 мг/кг или 15 мг/кг каждые 3 недели) дополнительно к химиотерапии на

основе препаратов платины (цисплатин и гемцитабин в/в) в качестве первой линии терапии у пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого статистически значимо увеличивает период выживания без прогрессирования заболевания и частоту объективного ответа по сравнению с назначением только химиотерапии.

Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак

Авастин® (10 мг/кг каждые 2 недели) в комбинации с интерфероном альфа-2а (9 млн МЕ 3 раза в неделю) в качестве первой линии терапии у пациентов с распространенным и/или метастатическим почечноклеточным раком статистически значимо увеличивает период выживания без прогрессирования заболевания и частоту объективного ответа по сравнению с назначением только интерферона альфа-2а.

Комбинация препарата Авастин® с интерфероном альфа-2а приводит к снижению риска смерти на 22% по сравнению с монотерапией интерфероном альфа-2а.

Снижение дозы интерферона, вводимого 3 раза в неделю, с 9 млн МЕ до 6 или 3 млн МЕ при применении в комбинации с препаратом Авастин® не привело к снижению эффективности комбинированной терапии согласно показателям бессобытийной выживаемости.

Глиобластома (глиома IV степени злокачественности)

При монотерапии препаратом Авастин® (10 мг/кг каждые 2 недели) пациентов (n=85) с глиобластомой с первым или вторым рецидивом после проведения лучевой терапии (закончившейся как минимум за 8 недель до начала терапии препаратом Авастин®) и терапии темозоломидом 6-месячный период выживаемости без прогрессирования достигнут у 42.6% пациентов, частота объективного ответа составила 28.2%, медиана выживаемости без прогрессирования – 4.2 мес., медиана продолжительности объективного ответа – 5.6 мес., медиана показателя общей выживаемости – 9.3 мес. При применении препарата Авастин® в сочетании с иринотеканом у аналогичной группы пациентов (n=82) 6-месячный период выживаемости без прогрессирования достигнут у 50.3% пациентов, частота объективного ответа составила 37.8%, медиана выживаемости без прогрессирования – 5.6 мес., медиана продолжительности объективного ответа – 4.3 мес., медиана показателя общей выживаемости составила 8.8 мес.

Фармакокинетика

Изучалась фармакокинетика препарата Авастин® 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 ((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.

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

Объем распределения ((V_c)) составляет 2.73 л и 3.28 л у женщин и мужчин, соответственно, что соответствует объему распределения IgG и других моноклональных антител. Периферический объем распределения ((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 веса у мужчин (V_c) на 20% больше, чем у женщин.

Метаболизм

После однократного внутривенного введения 125I-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 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 веса 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

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

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 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 химиотерапией на основе таксанов.

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

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, почечная и печеночная недостаточность (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью

При артериальной гипертензии; артериальной тромбоэмболии в анамнезе; возрасте старше 65 лет; венозной тромбоэмболии; при заживлении ран; кровотечениях; кровохарканьи; врожденном геморрагическом диатезе и приобретенной коагулопатии; при приеме высоких доз антикоагулянтов; желудочно-кишечной перфорации в анамнезе; клинически значимом сердечно-сосудистом заболевании или застойной сердечной недостаточности в анамнезе; синдроме обратимой поздней лейкоэнцефалопатии; нейтропении; протеинурии.

Способ применения и дозы

Авастин® вводят только внутривенно капельно; вводить препарат внутривенно струйно нельзя!

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 течение 90 минут в виде внутривенной инфузии после химиотерапии, последующие дозы можно вводить до или после химиотерапии. 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 терапии первой линии: 5 мг/кг один раз в 2 недели или 7.5 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

В качестве терапии второй линии: 10 мг/кг один раз в 2 недели или 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

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

Местно рецидивирующий или метастатический рак молочной железы (РМЖ) 10 мг/кг один раз в 2 недели или 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии,

длительно. При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом Авастин[®] следует прекратить. Распространенный неоперабельный, метастатический или рецидивирующий неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого

Авастин[®] назначается дополнительно к химиотерапии на основе препаратов платины (максимальная продолжительность химиотерапии 6 циклов), далее прием препарата Авастин[®] продолжается в виде монотерапии. При появлении признаков прогрессирования заболевания 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.

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 терапию препаратом Авастин[®] следует прекратить.

Глиобластома (глиома IV степени злокачественности по классификации ВОЗ)

10 мг/кг один раз в 2 недели или 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

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

Режим дозирования у особых групп пациентов

Дети и подростки

Безопасность и эффективность бевацизумаба у детей и подростков не установлена.

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.

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.

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 раствор, 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 Авастин[®], наиболее часто наблюдаются: повышение

артериального давления, слабость 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)*, встречающиеся у пациентов, получавших только Авастин® или комбинированное лечение с химиотерапией по всем показаниям. Для описания частоты побочных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 10\%$), часто ($\geq 1\% - < 10\%$).

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

очень часто: повышение артериального давления;

часто: артериальная тромбоэмболия (включая инфаркт миокарда, инсульт, транзиторную ишемическую атаку и другие артериальные эмболии); тромбоз глубоких вен, застойная сердечная недостаточность, суправентрикулярная тахикардия, кровотечение.

Со стороны системы кровотока:

очень часто: лейкопения, нейтропения, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения;

часто: анемия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень часто: диарея, тошнота, рвота, запор, ректальное кровотечение, стоматит, анорексия;

часто: перфорация желудочно-кишечного тракта, непроходимость кишечника, боль в животе, гастроинтестинальные расстройства.

Со стороны органов дыхания:

очень часто: ринит, одышка, носовое кровотечение;

часто: легочная тромбоэмболия, гипоксия.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:

очень часто: сухость кожи, эксфолиативный дерматит, изменение цвета кожи;

часто: ладонно-подошвенный синдром.

Со стороны нервной системы:

очень часто: периферическая сенсорная нейропатия, извращение вкуса, головная боль;

часто: инсульт, синкопе, сонливость.

Со стороны системы зрения:

очень часто: нарушение зрительной функции, повышенное слезотечение.

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: боль в месте введения препарата.

Прочие:

очень часто: астения, повышенная усталость, повышение температуры тела;

часто: заторможенность, боли различной локализации, присоединение вторичных инфекций, абсцесс, сепсис, дегидратация.

Нарушения со стороны лабораторных показателей 3 и 4 степени тяжести, наблюдавшиеся у пациентов, получавших Авастин® с или без химиотерапии:

гипергликемия, снижение уровня гемоглобина, гипокалиемия, гипонатриемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, протеинурия, увеличение протромбинового времени, увеличение международного нормализованного отношения (МНО).

Постмаркетинговое наблюдение

Со стороны нервной системы:

очень редко: гипертензивная энцефалопатия, в некоторых случаях с летальным исходом;
редко: синдром обратимой поздней лейкоэнцефалопатии, включающий эпилептический припадок, головную боль, психические нарушения, нарушение зрения, поражение зрительных центров коры головного мозга, артериальную гипертензию.

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

Со стороны органов дыхания:

часто: дисфония; перфорация носовой перегородки, легочная гипертензия (частота возникновения неизвестна).

Передозировка

При назначении бевацизумаба в максимальной дозе 20 мг/кг каждые 2 недели внутривенно у нескольких пациентов отмечена головная боль тяжелой степени тяжести. При передозировке возможно усиление вышеперечисленных 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 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

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.

При комбинированном применении варфарина (лечение венозных тромбозов) и препарата Авастин[®] увеличения частоты серьезных кровотечений не отмечено.

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, повышенный уровень креатинина, артериальная гипертензия, включая гипертонический криз. Эти симптомы были обратимы после прекращения терапии бевацизумабом и сунитинибом.

Лучевая терапия

Безопасность и эффективность препарата Авастин[®] в комбинации с лучевой терапией не установлена.

Авастин[®] фармацевтически несовместим с растворами декстрозы.

Особые указания

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

У пациентов, получающих Авастин®, существует повышенный риск развития **перфорации желудочно-кишечного тракта**. Наблюдались тяжелые случаи перфорации ЖКТ, в том числе и фатальные (у 0.2%-1% всех пациентов, получавших Авастин®). Клиническая картина перфораций ЖКТ отличалась по тяжести и варьировала 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 с приемом препарата Авастин® не установлена. Однако, необходимо проявлять осторожность при лечении препаратом Авастин® пациентов с признаками внутрибрюшинного воспаления. При развитии перфорации 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 (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. При возникновении внутреннего свища, не проникающего в ЖКТ, вопрос об отмене препарата Авастин® решается индивидуально.

У пациентов, получающих Авастин®, повышен риск возникновения **кровотечений**, особенно, связанных с опухолью. Авастин® следует отменить при возникновении кровотечения 3 или 4 степени тяжести. Общая частота возникновения кровотечений 3-5 степени тяжести при приеме препарата Авастин® по всем показаниям составляет 0.4%-5.0%. Чаще всего кровотечения были связаны с опухолью или были небольшими слизисто-кожными (например, носовое кровотечение). Частота небольших слизисто-кожных кровотечений зависит от дозы препарата. Реже возникали 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 Авастин®.

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

Редко наблюдались кровотечения при других типах опухолей и включали случаи кровотечения в ЦНС у пациентов с метастатическим поражением ЦНС и у пациентов с глиобластомой.

Необходимо проводить мониторинг симптомов кровотечений в ЦНС и отменить терапию препаратом Авастин® в случае возникновения внутричерепного кровотечения.

У пациентов с врожденным геморрагическим диатезом, приобретенной коагулопатией или получавших полную дозу антикоагулянтов по поводу тромбоза, 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 Авастин[®] и варфарин в полной дозе в связи с возникновением венозного тромбоза.

У пациентов, получавших Авастин[®], наблюдалась повышенная частота возникновения **артериальной гипертензии**, при этом частота всех степеней тяжести составила 34%. Артериальная гипертензия 4 степени тяжести наблюдалась у 1% пациентов.

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

Авастин[®] может быть назначен только больным с предварительно компенсированной артериальной гипертензией с дальнейшим контролем АД. 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 кальциевых каналов), подобранных индивидуально для каждого больного. Прием препарата Авастин[®] необходимо прекратить при отсутствии нормализации АД, развитии гипертонического криза или гипертензивной энцефалопатии.

При терапии препаратом Авастин[®] зарегистрированы единичные случаи **обратимой поздней лейкоэнцефалопатии**. Диагноз можно подтвердить с помощью методов визуализации головного мозга. В случае развития осложнения следует назначить симптоматическую терапию, тщательно контролировать артериальное давление и отменить Авастин[®]. 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** (легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, тромбоз флебит). Общая частота возникновения венозной тромбоэмболии (тромбоз глубоких вен и легочная эмболия) варьирует от 2.8% до 17.3%. Терапию препаратом Авастин[®] необходимо прекратить при возникновении жизнеугрожающей легочной тромбоэмболии (4 степень тяжести), а при степени тяжести ?3 следует проводить тщательный мониторинг за состоянием пациента.

Застойная сердечная недостаточность (ЗСН) возникала при применении препарата Авастин[®] по всем показаниям, но в основном при метастатическом раке молочной железы. Застойная сердечная недостаточность наблюдалась у 3.5% пациентов, получавших Авастин[®].

Наблюдались как бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка, так и ЗСН, потребовавшая терапии или госпитализации.

В большинстве случаев ЗСН возникала у пациентов с метастатическим раком молочной железы, получавших терапию антрациклинами и/или лучевую терапию на область грудной клетки в анамнезе, а также с другими факторами риска развития ЗСН, такими как ишемическая болезнь сердца или сопутствующая кардиотоксичная терапия.

Необходимо проявлять осторожность при назначении препарата Авастин® пациентам с клинически значимым сердечно-сосудистым заболеванием ЗСН в анамнезе.

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

Протеинурия наблюдалась у 0.7%-38% пациентов, получавших Авастин®. По степени тяжести протеинурия варьировала от транзиторного бессимптомного выявления следов белка в моче и, редко (у 1.4% пациентов), до нефротического синдрома. Протеинурия не ассоциировалась с нарушением функции почек.

Риск развития протеинурии повышен у пациентов с артериальной гипертензией в анамнезе. При развитии протеинурии 4 степени Авастин® необходимо отменить. До начала и во время терапии препаратом Авастин® рекомендуется проводить анализ мочи на протеинурию.

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).

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 астении. Повышения частоты развития других побочных реакций, связанных с применением препарата Авастин® (перфорации ЖКТ, осложнения, связанные с заживлением ран, артериальная гипертензия, протеинурия, застойная сердечная недостаточность и кровотечения), у пожилых пациентов 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.

Вскармливание грудным молоком не рекомендуется, как минимум, в течение 6 месяцев после окончания терапии препаратом Авастин®.

Форма выпуска и упаковка

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 мг/4 мл и 400 мг/16 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.

Условия хранения

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

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель Дженентек Инк., Южный Сан Франциско СА 94080 США
Genentech Inc., South San Francisco CA 94080 USA

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Рош Диагностикс ГмбХ, Сандхоферштрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия
Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

*Претензии потребителей направлять по адресу Представительства в Москве:
107031, Трубная площадь, д. 2
тел. +7 (495) 229 29 99 , факс: +7 (495) 229 79 99*