

ІНСТРУКЦІЯ
про застосування медичного імунобіологічного препарату

БЕВАЦИЗУМАБ
(BEVACIZUMAB)

Склад:

діюча речовина: bevacizumab;

1 флакон (4 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 100 мг (25 мг/мл) бевацизумабу;

1 флакон (16 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 400 мг (25 мг/мл) бевацизумабу;

допоміжні речовини:

α, α -трегалози дигідрат; натрію дигідрофосфат, моногідрат; натрію гідрофосфат безводний; полісорбат 20; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора або опалесцентна рідина, безбарвна або світло-коричневого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Інші антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла.

КОД АТХ L01X C07.

Імунологічні і біологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Бевацизумаб – рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло, що одержують за допомогою ДНК-технології у клітинах яєчників китайського хом'ячка. Бевацизумаб зв'язується з фактором росту ендотелію судин (VEGF), ключовим фактором утворення і розвитку судин, і таким чином пригнічує зв'язування VEGF з його рецепторами Flt-1 (VEGFR-1) і KDR (VEGFR-2) на поверхні ендотеліальних клітин.

Нейтралізація біологічної активності фактору росту ендотелію судин призводить до зниження васкуляризації пухлин, нормалізує неуражені пухлиною судини, пригнічує утворення нових судин у пухлині, таким чином пригнічуючи ріст пухлини.

Введення бевацизумабу спричиняє пригнічення метастатичного прогресування захворювання та зниження мікросудинної проникності при різних пухлинах людини, включаючи рак ободової кишки, молочної залози, підшлункової та передміхурової залози.

Клінічна ефективність

Клінічне дослідження	Групи порівняння	Загальна виживаність, місяців (медіана)	Вживаність без прогресування, місяців (медіана)
Метастатичний колоректальний рак (мКРР) в комбінації з хіміотерапією (ХТ) на основі похідних фторпіримідину			
Перша лінія лікування мКРР*	Бевацизумаб 5 мг/кг 1 раз на 2 тижні+IFL, n=402	20,3 (ВР 0,66, p=0,00004)	10,6 (ВР 0,54, p<0,0001)
	Плацебо+IFL, n=411	15,6	6,2
Друга лінія лікування мКРР*	Бевацизумаб 10 мг/кг 1 раз на 2 тижні+FOLFOX4, n=293	13,0 (ВР 0,751, p=0,0012)	7,5 (ВР 0,518, p<0,0001)
	FOLFOX4, n=292	10,8	4,5

Продовження лікування бевацизумабом після першого прогресування мКРР*	Бевацизумаб+ ХТ на основі фторпіримідину + іринотекан/оксалиплатин, n=409	11,2 (ВР 0,81, p=0,0062)	5,7 (ВР 0,68, p<0,0001)
	ХТ на основі фторпіримідину +іринотекан/оксалиплатин, n=410	9,8	4,1
Перша лінія лікування метастатичного раку молочної залози			
В комбінації з паклітакселом**	Бевацизумаб 10 мг/кг 1 раз на 2 тижні+паклітаксел, n=368	26,5 (ВР 0,869, p=0,1374)	11,4 (ВР 0,421, p<0,0001)
	Паклітаксел, n=354	24,8	5,8
В комбінації з капецитабіном **	Бевацизумаб 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні+капецитабін, n=409	(ВР 0,88, p=0,33)	8,6 (ВР 0,69, p=0002)
	Плацебо+капецитабін, n=206		5,7
Лікування розповсюдженого нерезектабельного, метастатичного чи рецидивуючого недрібноклітинного раку легень, за винятком переважно плоскоклітинного раку легень у комбінації з ХТ на основі похідних платини			
Перша лінія лікування*	Бевацизумаб 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні +карбоплатин/паклітаксел, n=444	12,3 (ВР 0,80, p=0,003)	6,4 (ВР 0,65, p<0,0001)
	Карбоплатин/паклітаксел, n=434	10,3	4,8
Лікування розповсюдженого нерезектабельного, метастатичного або рецидивуючого неплоскоклітинного недрібноклітинного раку легень з EGFR-активуючими мутаціями (EGFR – рецептор епідермального фактору росту) у дорослих пацієнтів			
Перша лінія лікування у комбінації з ерлотинібом	Авастин® 15 мг/кг внутрішньовенно кожні 3 тижні + ерлотиніб 150 мг перорально на добу, n= 75 [#]	48,4 (ВР 0,91) p=0,6838	16,0 (ВР 0,54) p=0,0015
	Ерлотиніб (150 мг перорально на добу), n= 77 [#]	48,5 (ВР 0,91), p=0,6838	9,7 (ВР 0,54) p=0,0015
Лікування розповсюдженого та/чи метастатичного нирковоклітинного раку			
Перша лінія лікування у комбінації з інтерфероном α-2а*	Бевацизумаб 10 мг/кг 1 раз на 2 тижні+ інтерферон α-2а, n=327	23,3 (ВР 0,91, p=0,3360)	10,2 (ВР 0,63, p<0,0001)
	Плацебо+інтерферон α-2а, n=322	21,3	5,4
Лікування розповсюдженого епітеліального раку яєчників, фаллопієвої труби і первинного раку очеревини			
Перша лінія терапії лікування у комбінації з карбоплатином і паклітакселом**	Карбоплатин/паклітаксел 6 циклів + Бевацизумаб 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні до 15 місяців/прогресування, n=623	43,8 (ВР 0,88, p<0,0641)	14,7 (ВР 0,70, p<0,0001)
	6 циклів: карбоплатин/паклітаксел+плацебо до 15 місяців, n=625	40,6	10,6
Перша лінія терапії лікування у комбінації з карбоплатином і паклітакселом**	Карбоплатин/паклітаксел 6 циклів + Бевацизумаб 7,5 мг/кг 1 раз на 3 тижні до 12 місяців/прогресування, n=764	57,4 (ВР 0,99, p=0,8910)	19,3 (ВР 0,86, p=0,0185)
	Карбоплатин/паклітаксел 6 циклів, n=764	58,0	16,9
Лікування першого рецидиву, за умов чутливості до лікування препаратами платини**	Гемцитабін/карбоплатин 6-10 циклів + Бевацизумаб 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні до прогресування, n=242	33,6 (ВР 0,952, p=0,6479)	12,4 (ВР 0,524, p<0,0001)

	Гемцитабін/карбоплатин 6-10 циклів + плацебо до прогресування, n=242	32,9	8,4
Лікування рецидиву, за умов нечуливості до лікування препаратами платини**	Паклітаксел, топотекан або пегільований ліпосомальний доксорубіцин+ Бевацизумаб 10 мг/кг 1 раз на 2 тижні (або Бевацизумаб 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні при комбінації з топотеканом в альтернативному дозуванні), n=179	16,6 (BP 0,870, p=0,2711)	6,7 (BP 0,379, p<0,0001)
	Паклітаксел, топотекан або пегільований ліпосомальний доксорубіцин, n=182	13,3	3,4
Лікування персистоючого, рецидивуючого або метастатичного раку шийки матки			
У комбінації з паклітакселом і цисплатином, або, альтернативно, паклітакселом і топотеканом дорослим пацієнтам, які не можуть отримувати терапію препаратами платини*	Паклітаксел, цисплатин або паклітаксел, топотекан + Бевацизумаб 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні до прогресування, n=227	16,8 (BP 0,74, p=0,0132)	8,3 (BP 0,66, p<0,0001)
	Паклітаксел, цисплатин або паклітаксел, топотекан, n=225	12,9	6,0
Лікування рецидивуючої гліобластоми (ступеню IV по ВООЗ)			
Монотерапія препаратом Бевацизумаб або комбінована терапія препаратом Бевацизумаб та іринотеканом, до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності***	Бевацизумаб 10 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії кожні 2 тижні, n=85	9,3 (8,2 ¹)	4,2 (2,9; 5,8)
	Комбінована терапія препаратом Бевацизумаб та іринотеканом (125 мг/м ² або – для пацієнтів, які одночасно отримують ферментіндуковані протисудомні засоби, – 340 мг/м ² внутрішньовенно кожні 2 тижні), n=82	8,8 (7,8 ¹)	5,6 (4,4; 6,2)

*Первинна кінцева точка – загальна виживаність.

**Первинна кінцева точка – виживаність без прогресування.

***Первинні кінцеві точки – 6-місячна виживаність без прогресування та частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) за результатами незалежної оцінки.

¹Верхня довірча межа не може бути встановлена.

#Всього були рандомізовані 154 пацієнти (загальний статус ECOG 0 або 1).

BP – відносний ризик.

IFL – іринотекан, 5-фторурацил, лейковорин.

FOLFOX4 – лейковорин, 5-фторурацил, оксаліплатин.

ХТ – хіміотерапія.

мКРР – метастатичний колоректальний рак.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні дані щодо бевацизумабу отримані в 10 клінічних дослідженнях у пацієнтів з солідними пухлинами. В усіх клінічних дослідженнях бевацизумаб призначався у вигляді внутрішньовенної інфузії. Швидкість інфузії базувалася на переносимості, при цьому початкова тривалість інфузії становила 90 хвилин. Фармакокінетика бевацизумабу була лінійною в діапазоні доз від 1 до 10 мг/кг.

Розподіл

Типове значення центрального об'єму (V_c) становить 2,73 л і 3,28 л у жінок і чоловіків, відповідно, що відповідає рівню, описаному для IgG та інших моноклональних антитіл. Периферичний об'єм розподілу (V_p) становить 1,69 л і 2,35 л у жінок і чоловіків, відповідно, при призначенні бевацизумабу з іншими протипухлинними засобами. Після корегування дози з урахуванням ваги у чоловіків V_c на 20 % більший, ніж у жінок.

Біотрансформація

Після одноразового внутрішньовенного введення ^{125}I -бевацизумабу кролям його метаболічні характеристики були аналогічні характеристикам природної IgG молекули, що не зв'язується з VEGF. Метаболізм і виведення бевацизумабу відповідає метаболізму і виведенню ендogenous IgG, тобто в основному здійснюється шляхом протеолітичного катаболізму в усіх клітинах організму, включаючи ендотеліальні клітини, а не шляхом виведення нирками та печінкою. Зв'язування IgG з FcRn-рецепторами захищає його від клітинного метаболізму і забезпечує тривалий період напіввиведення.

Виведення

Кліренс бевацизумабу становить в середньому 0,188 л/добу у жінок та 0,220 л/добу у чоловіків. Після корекції дози з урахуванням маси тіла кліренс бевацизумабу у чоловіків вище на 17%, ніж у жінок. Відповідно до двокomпонентної моделі, типовий період напіввиведення становить 18 днів у жінок та 20 днів у чоловіків.

Низький рівень альбуміну і високе пухлинне навантаження загалом свідчать про тяжкість захворювання. Кліренс бевацизумабу приблизно на 30% швидше у пацієнтів з низьким рівнем альбуміну в сироватці крові і на 7% швидше в осіб з високим пухлинним навантаженням при порівнянні з типовим пацієнтом із середнім рівнем альбуміну і середнім значенням пухлинного навантаження.

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

Був виконаний аналіз популяційної фармакокінетики з метою оцінки впливу демографічних характеристик. Отримані результати продемонстрували відсутність суттєвої різниці в фармакокінетиці бевацизумабу залежно від віку.

Пацієнти з нирковою недостатністю: фармакокінетика бевацизумабу не вивчалася в клінічних дослідженнях у пацієнтів з порушенням функції нирок, так як нирки не є основним органом метаболізму та виведення бевацизумабу.

Пацієнти з печінковою недостатністю: фармакокінетика бевацизумабу не вивчалася в клінічних дослідженнях у пацієнтів з порушенням функції печінки, так як печінка не є основним органом метаболізму та виведення бевацизумабу.

Діти: фармакокінетика бевацизумабу вивчалася в обмеженого числа дітей. Наявні дані свідчать про відсутність різниці між об'ємом розподілу та кліренсом бевацизумабу у дітей, підлітків та дорослих із солідними пухлинами.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування метастатичного колоректального раку:

- у комбінації з хіміотерапією на основі похідних фторпіримідину.

Лікування метастатичного раку молочної залози:

- перша лінія лікування у комбінації з паклітакселом;
- перша лінія лікування у комбінації з капецитабіном (коли лікування за іншими схемами хіміотерапії, включаючи таксани або антрацикліни, вважається недоцільним). Пацієнтам, які отримували схеми лікування на основі таксанів і антрациклінів в режимі ад'ювантної терапії протягом останніх 12 місяців, не слід призначати лікування препаратом Бевацизумаб у комбінації з капецитабіном.

Лікування нерезектабельного розповсюдженого, метастатичного чи рецидивуючого недрібноклітинного раку легень, за винятком переважно неплюскоклітинного раку легень:

- перша лінія лікування у комбінації з хіміотерапією на основі похідних платини.

Лікування розповсюдженого нерезектабельного, метастатичного або рецидивуючого неплоскоклітинного недрібноклітинного раку легень з EGFR-активуючими мутаціями (EGFR – рецептор епідермального фактора росту) у дорослих пацієнтів:

- перша лінія лікування у комбінації з ерлотинібом.

Лікування розповсюдженого та/чи метастатичного нирково-клітинного раку:

- перша лінія терапії у комбінації з інтерфероном альфа-2а.

Лікування розповсюдженого (стадії III B, III C і IV за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології (FIGO)) епітеліального раку яєчників, фаллопієвої труби і первинного раку очеревини у дорослих пацієнтів:

- в якості першої лінії терапії у комбінації з карбоплатином і паклітакселом.

Лікування першого рецидиву епітеліального раку яєчників, фаллопієвої труби і первинного раку очеревини, чутливого до лікування препаратами платини:

- у комбінації з карбоплатином і гемцитабіном у дорослих пацієнтів, які не отримували попередню терапію бевацизумабом або іншими інгібіторами фактору росту ендотелію судин або засобами, дія яких направлена на рецептор фактору росту ендотелію судин.

Лікування рецидивуючого епітеліального раку яєчників, фаллопієвої труби і первинного раку очеревини, резистентного до лікування препаратами платини:

- у комбінації з паклітакселом, топотеканом або пегільованим ліпосомальним доксорубіцином у дорослих пацієнтів, які отримали не більше двох попередніх режимів хіміотерапії і які не отримували попередньої терапії бевацизумабом або іншими інгібіторами VEGF чи препаратами, дія яких направлена на рецептор VEGF.

Лікування персистуючого, рецидивуючого або метастатичного раку шийки матки:

- у комбінації з паклітакселом і цисплатином або, альтернативно, паклітакселом і топотеканом у дорослих пацієнтів, які не можуть отримувати терапію препаратами платини.

Лікування рецидивуючої гліобластоми (ступеня IV за WHO):

- як монотерапія після попередньої терапії темозоломідом.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до бевацизумабу або до будь-якого іншого компонента препарату, препаратів на основі клітин яєчників китайського хом'ячка або до інших рекомбінантних людських чи гуманізованих антитіл. Вагітність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив протипухлинних препаратів на фармакокінетику бевацизумабу

Базуючись на результатах популяційного фармакокінетичного аналізу, не спостерігалось клінічно значущої взаємодії при одночасному застосуванні хіміотерапії та впливу на фармакокінетику бевацизумабу. Не спостерігалось статистично значущої або клінічно значущої різниці у кліренсі бевацизумабу у пацієнтів, які отримували препарат Бевацизумаб як монотерапію, у порівнянні з пацієнтами, які отримували Бевацизумаб у комбінації з інтерфероном альфа-2а, ерлотинібом або іншими хіміопрепаратами (IFL – іринотекан, 5-фторурацил, лейковорин; 5-фторурацил/лейковорин; карбоплатин/паклітаксел; капецитабін; доксорубіцин або цисплатин/гемцитабін).

Вплив бевацизумабу на фармакокінетику інших протипухлинних препаратів

Не спостерігався клінічно значущий взаємовплив бевацизумабу на фармакокінетику одночасно застосовуваних інтерферону альфа-2а, ерлотинібу (і його активного метаболіту OSI-420), або хіміотерапевтичного препарату іринотекану (і його активного метаболіту SN38), капецитабіну, оксаліплатину (визначення проводилося за вільним та загальним рівнем платини) і цисплатину. Неможливо зробити висновки щодо впливу бевацизумабу на фармакокінетику гемцитабіну.

Комбінація бевацизумабу та сунітинібу малату

У двох клінічних дослідженнях метастатичної нирково-клітинної карциноми про мікроангіопатичну гемолітичну анемію повідомлялося у 7 із 19 пацієнтів, які отримували лікування бевацизумабом (10 мг/кг кожні 2 тижні) в комбінації з сунітинібу малатом (50 мг на день).

Мікроангіопатична гемолітична анемія – гемолітичне порушення, що проявляється фрагментацією еритроцитів, анемією і тромбоцитопенією. Крім того, у деяких з цих пацієнтів спостерігалася гіпертензія (у тому числі гіпертензивні кризи), підвищення рівня креатиніну і неврологічні симптоми. Усі ці симптоми були зворотними після припинення лікування бевацизумабом та сунітинібу малатом (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбінація з терапією на основі платини або таксанів (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»)

Збільшення частоти тяжкої нейтропенії, фебрильної нейтропенії та інфекцій з чи без тяжкої нейтропенії (у тому числі летальні випадки) в основному спостерігалася у пацієнтів, які отримували терапію на основі платини або таксанів при лікуванні недрібноклітинного раку легень і метастатичного раку молочної залози.

Променева терапія

Безпека та ефективність одночасного застосування променевої терапії і препарату Бевацизумаб не встановлені.

Моноклональні антитіла до рецепторів епідермального фактору росту у комбінації зі схемами хіміотерапії, до складу яких входить бевацизумаб

Дослідження взаємодії не проводилися. Моноклональні антитіла до рецепторів епідермального фактору росту не слід призначати для лікування метастатичного колоректального раку у комбінації зі схемами хіміотерапії, до складу яких входить бевацизумаб. Результати рандомізованих досліджень III фази PACCE і CAIRO-2 у пацієнтів із метастатичним колоректальним раком свідчать, що застосування моноклональних антитіл до рецепторів епідермального фактору росту панітумумабу і цетуксимабу, відповідно, у комбінації з бевацизумабом і хіміотерапією, асоціюється зі зниженням виживання без прогресування та/чи загального виживання, а також зі збільшенням токсичності у порівнянні з бевацизумабом плюс хіміотерапія окремо.

Особливості застосування.

Для забезпечення покращення відстежування медичних імунобіологічних препаратів торговельна назва і номер серії введеного лікарського засобу повинні бути чітко задокументовані (або зазначені) в медичній документації пацієнта.

Перфорації шлунково-кишкового тракту та нориці (див. розділ «Побічні реакції»)

У пацієнтів, які отримують Бевацизумаб, існує підвищений ризик розвитку перфорації шлунково-кишкового тракту і жовчного міхура. Внутрішньочеревний запальний процес може бути фактором ризику перфорації шлунково-кишкового тракту у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, тому необхідно проявляти обережність при лікуванні таких пацієнтів.

Попереднє опромінення є фактором ризику перфорації шлунково-кишкового тракту у пацієнтів, які отримують лікування препаратом Бевацизумаб з приводу персистуючого, рецидивуючого або метастатичного раку шийки матки; всі пацієнти з перфорацією шлунково-кишкового тракту мали опромінення в анамнезі. Лікування слід повністю припинити у пацієнтів, у яких розвинулася перфорація шлунково-кишкового тракту.

Гастроінтестинально-вагінальні нориці в дослідженні GOG-0240

Пацієнти, які отримують лікування препаратом Бевацизумаб з приводу персистуючого, рецидивуючого або метастатичного раку шийки матки, мають підвищений ризик розвитку нориць між піхвою і будь яким відділом шлунково-кишкового тракту (гастроінтестинально-вагінальні нориці). Попереднє опромінення є основним фактором ризику розвитку гастроінтестинально-вагінальних нориць; всі пацієнти з гастроінтестинально-вагінальними норицями мали опромінення в анамнезі. Рецидив раку в ділянці, де проводилося попереднє

опромінення, є додатковим важливим фактором ризику розвитку гастроінтестинально-вагінальних нориць.

Нориці, не пов'язані з шлунково-кишковим трактом (див. розділ «Побічні реакції»)

У пацієнтів, які отримують лікування препаратом Бевацизумаб, підвищений ризик виникнення нориць.

Лікування препаратом Бевацизумаб слід відмінити у пацієнтів з трахеоезофагеальною норицею або норицею будь-якої локалізації 4-го ступеня.

Інформація щодо продовження застосування препарату Бевацизумаб пацієнтам з іншими норицями обмежена.

При появі внутрішньої нориці, яка не проникає в шлунково-кишковий тракт, слід розглянути питання про відміну препарату Бевацизумаб.

Ускладнення процесу загоєння ран (див. розділ «Побічні реакції»)

Бевацизумаб може негативно впливати на загоєння ран. Повідомлялося про серйозні ускладнення процесу загоєння ран, включаючи свищ анастомозу, з летальними наслідками. Лікування бевацизумабом не слід розпочинати не менше ніж через 28 днів після великого хірургічного втручання або до повного загоєння хірургічної рани. При виникненні під час лікування ускладнень, пов'язаних із загоєнням рани, лікування препаратом Бевацизумаб необхідно тимчасово відмінити до повного загоєння рани. Лікування необхідно припинити у випадку проведення планового хірургічного втручання.

Рідко повідомлялося про виникнення некротизуючого фасциїту, включаючи летальні наслідки, у пацієнтів, які одержували лікування препаратом Бевацизумаб. Цей стан звичайно є вторинним до ускладнення загоєння ран, шлунково-кишкової перфорації або утворення нориці. Таким чином, Бевацизумаб слід відмінити у пацієнтів, у яких розвинувся некротизуючий фасциїт, та швидко призначити їм відповідне лікування.

Артеріальна гіпертензія (див. розділ «Побічні реакції»)

У пацієнтів, які одержували Бевацизумаб, спостерігалася підвищена частота виникнення артеріальної гіпертензії. Клінічні дані щодо безпеки дозволяють припустити, що частота випадків артеріальної гіпертензії залежить від дози бевацизумабу. Бевацизумаб можна призначати лише хворим з попередньо компенсованою артеріальною гіпертензією. Немає даних щодо впливу препарату Бевацизумаб у пацієнтів з неконтрольованою гіпертензією на час початку лікування. Під час терапії препаратом Бевацизумаб рекомендується проводити моніторинг артеріального тиску.

У більшості випадків нормалізація артеріального тиску досягається при застосуванні стандартного антигіпертензивного лікування залежно від конкретної клінічної ситуації. Не рекомендується призначати діуретики пацієнтам, які отримують хіміотерапію на основі цисплатину. Бевацизумаб слід відмінити у випадках, коли артеріальна гіпертензія, виражена з медичної точки зору, відповідним чином не контролюється за допомогою антигіпертензивної терапії або у випадку розвитку гіпертонічного кризу чи гіпертензивної енцефалопатії.

Синдром зворотної задньої енцефалопатії (див. розділ «Побічні реакції»)

У пацієнтів, які отримували Бевацизумаб, рідко спостерігались випадки ознак і симптомів, які свідчать про синдром зворотної задньої енцефалопатії. Синдром зворотної задньої енцефалопатії є неврологічною патологією, яка рідко зустрічається, і проявляється між іншим наступними ознаками та симптомами: судоми, головний біль, порушення психічного стану, порушення зору, кіркова сліпота, при наявності чи без наявності гіпертензії. Підтвердити діагноз синдрому зворотної задньої енцефалопатії можна за допомогою методів візуалізації головного мозку, при цьому перевага віддається магнітно-резонансній томографії.

При розвитку синдрому зворотної задньої енцефалопатії слід проводити лікування специфічних симптомів, включаючи контроль артеріальної гіпертензії, та припинити терапію препаратом Бевацизумаб. Безпека повторного курсу терапії препаратом Бевацизумаб у таких пацієнтів не встановлена.

Протеїнурія (див. розділ «Побічні реакції»)

Ризик розвитку протеїнурії підвищений у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в анамнезі. Наявні дані свідчать, що протеїнурія усіх ступенів (Загальні Критерії небажаних явищ Національного Інституту Раку США, версія 3.0) може бути пов'язана з дозою. До початку і під час терапії препаратом Бевацизумаб рекомендується проводити моніторинг протеїнурії. Протеїнурію 4 ступеня (нефротичний синдром) спостерігали у до 1,4% пацієнтів, які отримували лікування препаратом Бевацизумаб. При розвитку нефротичного синдрому Бевацизумаб необхідно відмінити.

Артеріальна тромбоемболія (див. розділ «Побічні реакції»)

У клінічних дослідженнях частота розвитку артеріальної тромбоемболії, включаючи інсульт, транзиторну ішемічну атаку та інфаркт міокарда, була вищою у пацієнтів, які отримували Бевацизумаб у комбінації з хіміотерапією, ніж у пацієнтів, які отримували лише хіміотерапію.

Артеріальна тромбоемболія в анамнезі або вік старше 65 років асоціюються з підвищеним ризиком виникнення артеріальної тромбоемболії під час лікування препаратом Бевацизумаб. При лікуванні таких пацієнтів необхідно виявляти обережність.

При розвитку артеріальної тромбоемболії Бевацизумаб необхідно відмінити.

Венозна тромбоемболія (див. розділ «Побічні реакції»)

Під час лікування препаратом Бевацизумаб спостерігається підвищений ризик венозної тромбоемболії, у тому числі легеневої емболії.

Пацієнти, які отримують лікування препаратом Бевацизумаб у комбінації з паклітакселом і цисплатином з приводу персистуючого, рецидивуючого або метастатичного раку шийки матки, можуть мати підвищений ризик розвитку венозних тромбоемболічних явищ.

Лікування препаратом Бевацизумаб необхідно припинити при виникненні тромбоемболії, що загрожує життю (4 ступеня), у тому числі легеневої тромбоемболії (Загальні Критерії небажаних явищ Національного Інституту Раку США, версія 3.0). У пацієнтів з тромбоемболією ступеня ≤ 3 слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта (Загальні Критерії небажаних явищ Національного Інституту Раку США, версія 3.0).

Кровотечі (див. розділ «Побічні реакції»)

У пацієнтів, які отримують Бевацизумаб, існує підвищений ризик виникнення кровотеч, особливо пов'язаних з пухлиною. При виникненні кровотечі 3 або 4 ступеня протягом лікування Бевацизумаб слід відмінити.

Пацієнти з нелікованими метастазами в центральній нервовій системі (ЦНС) не включались у клінічні дослідження препарату Бевацизумаб на основі результатів досліджень візуалізації, а також симптомів та ознак. Тому ризик кровотечі в ЦНС у таких пацієнтів не вивчався проспективно в рандомізованих клінічних дослідженнях. Рекомендується моніторинг пацієнтів на предмет ознак та симптомів кровотечі у ЦНС. При появі внутрішньочерепної кровотечі лікування препаратом Бевацизумаб слід припинити.

Немає інформації щодо профілю з безпеки застосування препарату Бевацизумаб у пацієнтів з вродженим геморагічним діатезом, набутою коагулопатією та у пацієнтів, які отримують повну дозу антикоагулянтів з приводу тромбоемболії до початку лікування препаратом Бевацизумаб, оскільки такі пацієнти були виключені з клінічних досліджень. Таким чином, слід дотримуватися обережності перед призначенням Бевацизумаб у таких пацієнтів. Однак, у пацієнтів з венозним тромбозом, які отримували Бевацизумаб та варфарин одночасно у повній дозі у зв'язку з виникненням венозного тромбозу, не спостерігалось підвищення частоти розвитку кровотечі 3 та вище ступеня тяжкості.

Легенева кровотеча/кровохаркання

Пацієнти з недрібноклітинним раком легень, які отримували Бевацизумаб, мають підвищений ризик серйозних, а в деяких випадках фатальних легневих кровотеч/кровохаркань. Пацієнтам, які мали нещодавно кровотечі/кровохаркання (більше 2,5 мл крові), не слід призначати Бевацизумаб.

Застійна серцева недостатність (див. розділ «Побічні реакції»)

У клінічних дослідженнях повідомлялося про застійну серцеву недостатність. Спостерігалось як безсимптомне зниження фракції викиду лівого шлуночка, так і застійна серцева

недостатність, що потребувала терапії або госпіталізації. Необхідно з обережністю призначати Бевацизумаб пацієнтам з клінічно значним серцево-судинним захворюванням, таким як ішемічна хвороба серця або застійна серцева недостатність в анамнезі.

У більшості випадків застійна серцева недостатність виникала у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози, які попередньо отримували лікування антрациклінами, променевою терапією на ліву сторону грудної клітки, а також з іншими факторами ризику розвитку застійної серцевої недостатності.

У пацієнтів дослідження AVF3694g, які отримували антрацикліни, і пацієнтів, які раніше не отримували антрацикліни, не спостерігалось підвищення частоти виникнення застійної серцевої недостатності усіх ступенів тяжкості в групі лікування за схемою антрациклін + бевацизумаб у порівнянні з монотерапією антрациклінами. Застійна серцева недостатність

3 ступеня або вище дещо частіше спостерігалась у пацієнтів, які отримували бевацизумаб у комбінації з хіміотерапією у порівнянні з пацієнтами, які отримували лише хіміотерапію. Такі ж результати відзначалися у пацієнтів в інших дослідженнях метастатичного раку молочної залози, які не отримували супутнє лікування антрациклінами.

Нейтропенія та інфекції (див. розділ «Побічні реакції»)

При терапії препаратом Бевацизумаб у комбінації з деякими мієлотоксичними режимами хіміотерапії у порівнянні лише з хіміотерапією спостерігалось підвищення частоти розвитку тяжкої нейтропенії, фебрильної нейтропенії або інфекцій з або без тяжкої нейтропенії (включаючи випадки з летальними наслідками). Вказані явища в основному спостерігалися при застосуванні препарату Бевацизумаб у комбінації з хіміотерапією на основі платини або таксанів у лікуванні недрібноклітинного раку легень, метастатичного раку молочної залози і у комбінації з паклітакселом і топотеканом у лікуванні персистуючого, рецидивуючого або метастатичного раку шийки матки.

Реакції гіперчутливості, інфузійні реакції (див. розділ «Побічні реакції»)

При терапії препаратом Бевацизумаб спостерігається підвищений ризик розвитку інфузійних реакцій та реакцій підвищеної чутливості. Як і при застосуванні будь-яких гуманізованих моноклональних антитіл, під час лікування препаратом Бевацизумаб рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнта. При виникненні реакцій інфузію слід припинити та призначити відповідне лікування. Застосування системної премедикації є необґрунтованим.

Остеонекроз щелепних кісток (див. розділ «Побічні реакції»)

Випадки остеонекрозу щелепних кісток зареєстровані у пацієнтів з раком, які отримували лікування препаратом Бевацизумаб. Більшість випадків виникали у пацієнтів, які попередньо або одночасно з препаратом Бевацизумаб отримували бісфосфонати внутрішньовенно, для яких встановлений ризик розвитку остеонекрозу щелепних кісток. Необхідно з обережністю призначати Бевацизумаб при одночасному застосуванні з бісфосфонатами внутрішньовенно або при послідовному застосуванні препарату Бевацизумаб та бісфосфонатів.

Інвазивні стоматологічні втручання є відомим фактором ризику виникнення остеонекрозу щелепних кісток. До початку лікування препаратом Бевацизумаб пацієнтам необхідно провести стоматологічне дослідження ротової порожнини та при необхідності провести профілактичне стоматологічне втручання. У пацієнтів, які раніше отримували або отримують бісфосфонати внутрішньовенно, при можливості слід уникати проведення інвазивних стоматологічних втручань.

Порушення з боку органів зору

Бевацизумаб не показаний для введення у скловидне тіло.

Про серйозні порушення з боку органу зору повідомлялося при введенні препарату Бевацизумаб для внутрішньовенного застосування у скловидне тіло при незареєстрованому показанні для застосування у пацієнтів з раком: інфекційний ендoftальміт; внутрішньоочне запалення, зокрема, стерильний ендoftальміт, увеїт, запалення скловидного тіла; відшарування сітківки; розрив пігментного епітелію сітківки; підвищення внутрішньоочного тиску; внутрішньоочний крововилив, зокрема, крововилив у скловидне тіло, крововилив у сітківку;

крововилив у кон'юнктиву. Деякі з порушень з боку органів зору були серйозними побічними реакціями різного ступеня тяжкості втрати зору, включаючи постійну сліпоту.

Системні ефекти після введення препарату Бевацизумаб у скловидне тіло

Зниження концентрації циркулюючого фактора росту ендотелію судин було продемонстровано після введення інгібіторів фактора росту ендотелію судин у скловидне тіло. Після ін'єкції інгібіторів фактору росту ендотелію судин у скловидне тіло повідомлялося про системні реакції, у тому числі кровотечі не з органа зору і артеріальні тромбоемболії. Теоретично є ризик, що ці реакції пов'язані із інгібуванням фактора росту ендотелію судин.

Згасання функції яєчників/фертильність

Бевацизумаб може порушувати фертильність у жінок (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю», «Побічні реакції»). Тому перед початком лікування препаратом Бевацизумаб необхідно обговорити з пацієнтками дітородного віку стратегії збереження фертильності.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки дітородного віку

Жінкам дітородного віку під час лікування та протягом 6 місяців після лікування слід застосовувати надійні методи контрацепції.

Вагітність

Немає даних клінічних досліджень щодо застосування препарату Бевацизумаб у вагітних жінок. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність, у тому числі можливість виникнення вроджених вад. Відомо, що IgG проникають через плацентарний бар'єр, і Бевацизумаб може пригнічувати ангіогенез плода. У зв'язку з цим є підозри, що Бевацизумаб спричиняє серйозні вади розвитку при застосуванні під час вагітності. У післяреєстраційний період застосування препарату спостерігали випадки аномалій плода у жінок, які отримували лікування бевацизумабом як монотерапії або у комбінації з хіміотерапевтичними препаратами з відомою ембріотоксичною дією (див. розділ «Побічні реакції»). Бевацизумаб протипоказаний при вагітності.

Годування груддю

Невідомо, чи бевацизумаб проникає (екскретується) в грудне молоко. Оскільки IgG матері екскретуються з грудним молоком, а Бевацизумаб може порушувати ріст і розвиток немовляти, жінкам слід рекомендувати припинення годування груддю протягом терапії препаратом Бевацизумаб і не годувати дитину груддю як мінімум протягом 6 місяців після отримання останньої дози препарату Бевацизумаб.

Фертильність

Дослідження токсичності при застосуванні повторних доз на тваринах показали, що бевацизумаб може шкідливо впливати на фертильність у самок. У дослідженні III фази ад'ювантного лікування пацієнтів з раком ободової кишки, у піддослідженні за участю жінок пременопаузного періоду спостерігалось збільшення частоти виникнення нових випадків згасання функції яєчників у групі бевацизумабу у порівнянні з контрольною групою. Після відміни лікування бевацизумабом функція яєчників відновилася у більшості пацієнтів. Довготривалі ефекти лікування бевацизумабом на фертильність невідомі.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Бевацизумаб не має впливу або має незначний вплив на здатність керувати автомобілем. Такі симптоми як сонливість та синкопе спостерігалися при застосуванні препарату Бевацизумаб (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо пацієнти відчувають симптоми, що впливають на їхній зір, концентрацію чи здатність реагувати, не рекомендується керувати автомобілем і працювати з іншими механізмами доки симптоми не минуть.

Спосіб застосування та дози.

Лікування препаратом Бевацизумаб можна проводити тільки під спостереженням лікаря, який має досвід застосування протипухлинної терапії.

Не рекомендується знижувати дозу бевацизумабу через побічні реакції. За потреби, лікування препаратом Бевацизумаб потрібно повністю або тимчасово припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

Стандартний режим дозування

Метастатичний колоректальний рак

5 мг/кг або 10 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні чи 7,5 мг/кг або 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Лікування препаратом Бевацизумаб рекомендується продовжувати до прогресування основного захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Метастатичний рак молочної залози

10 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні чи 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Лікування препаратом Бевацизумаб рекомендується продовжувати до прогресування основного захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Недрібноклітинний рак легень

Перша лінія лікування неплаєноклітинного недрібноклітинного раку легень у комбінації з хіміотерапією на основі похідних платини

У комбінації з хіміотерапією на основі похідних платини протягом до 6 курсів лікування з наступним застосуванням препарату Бевацизумаб в якості монотерапії до появи ознак прогресування основного захворювання.

7,5 мг/кг чи 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Клінічна користь у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень продемонстрована при застосуванні обох доз 7,5 мг/кг і 15 мг/кг.

Лікування препаратом Бевацизумаб рекомендується продовжувати до прогресування основного захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Перша лінія лікування неплаєноклітинного недрібноклітинного раку легень з EGFR-активуючими мутаціями у комбінації з ерлотинібом

Дослідження щодо мутації EGFR слід проводити до початку комбінованого лікування препаратами Бевацизумаб і ерлотиніб. Важливо застосовувати валідований і надійний метод з метою уникнення хибно негативних та хибно позитивних результатів.

Рекомендована доза препарату Бевацизумаб при застосуванні у комбінації з ерлотинібом становить 15 мг/кг маси тіла один раз кожні 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Рекомендовано продовжувати комбіноване лікування препаратами Бевацизумаб та ерлотиніб до прогресування захворювання.

За інформацією щодо дозування і способу застосування ерлотинібу звертайтеся до інструкції для медичного застосування ерлотинібу.

Розповсюджений та/чи метастатичний нирково-клітинний рак

10 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Лікування препаратом Бевацизумаб рекомендується продовжувати до прогресування основного захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Епітеліальний рак яєчників, фаллопієвої труби і первинний рак очеревини

Перша лінія лікування: у комбінації з карбоплатином і паклітакселом протягом до 6 курсів лікування з наступним застосуванням препарату Бевацизумаб в якості монотерапії до прогресування основного захворювання або протягом максимально 15 місяців, або до розвитку неприйнятної токсичності, залежно від того, що наступить раніше.

Рекомендована доза препарату Бевацизумаб становить 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Лікування рецидиву захворювання: Бевацизумаб призначається у комбінації з карбоплатином та гемцитабіном протягом від 6 до 10 курсів лікування з наступним застосуванням препарату Бевацизумаб довгостроково в якості монотерапії до прогресування захворювання. Рекомендована доза препарату Бевацизумаб становить 15 мг/кг маси тіла 1 раз кожні 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Лікування резистентного до дії препаратів платини рецидивуючого захворювання: Бевацизумаб застосовують в поєднанні з одним з таких препаратів: паклітаксел, топотекан (при застосуванні щотижня) або пегільований ліпосомальний доксорубіцин. Рекомендована доза препарату Бевацизумаб в таких випадках становить 10 мг/кг маси тіла один раз на 2 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії. Коли Бевацизумаб призначають в комбінації з топотеканом (у дні 1-5, кожні 3 тижні), рекомендована доза препарату Бевацизумаб становить 15 мг/кг маси тіла один раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії. Рекомендована тривалість лікування – до прогресування захворювання або до розвитку неприйнятної токсичності.

Рак шийки матки

Бевацизумаб застосовують у комбінації з одним з таких режимів хіміотерапії: паклітаксел і цисплатин або паклітаксел і топотекан.

Рекомендована доза препарату Бевацизумаб становить 15 мг/кг маси тіла, яку вводять один раз кожні 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Лікування рекомендується продовжувати до прогресування основного захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Рецидивуюча гліобластома

Рекомендована доза препарату Бевацизумаб становить 10 мг/кг маси тіла кожні 2 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії. Рекомендується продовжувати лікування препаратом Бевацизумаб до прогресування захворювання. Застосування дози 15 мг/кг кожні 3 тижні не підтримується наявними даними.

Особливі популяції

Хворі літнього віку: у хворих літнього віку корекція дози не потрібна.

Порушення функції нирок: безпека та ефективність бевацизумабу не вивчалися у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Порушення функції печінки: безпека та ефективність бевацизумабу не вивчалися у пацієнтів з порушенням функції печінки.

Застосування дітям

Безпека та ефективність бевацизумабу для дітей і підлітків не встановлені. Бевацизумаб не схвалено для застосування пацієнтам віком до 18 років. Бевацизумаб не застосовувався відповідним чином дітям при зареєстрованих показаннях. Наявні на сьогодні дані описані у розділах «Імунологічні і біологічні властивості. Фармакокінетика», «Побічні реакції», однак неможливо зробити рекомендацій щодо застосування препарату дітям.

Бевацизумаб не слід застосовувати дітям віком від 3 до 18 років з рецидивуючою або прогресуючою гліомою високого ступеню у зв'язку з відсутністю ефективності.

Спосіб введення

Початкову дозу препарату вводять протягом 90 хвилин у вигляді внутрішньовенної інфузії. Якщо перша інфузія добре переноситься, то друге введення можна проводити протягом 60 хвилин. Якщо інфузія протягом 60 хвилин добре переноситься, то всі наступні введення можна проводити протягом 30 хвилин.

Вводити препарат Бевацизумаб внутрішньовенно струминно чи болюсно не можна!

Застереження щодо застосування та введення препарату Бевацизумаб

Бевацизумаб повинен готуватися до застосування медичними спеціалістами в асептичних умовах для забезпечення стерильності приготованого розчину.

Бевацизумаб у вигляді інфузій не можна вводити або розводити з розчинами глюкози. Препарат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком 0,9% розчину натрію хлориду для ін'єкцій.

Необхідну кількість бевацизумабу слід відібрати та розвести до необхідного для введення об'єму 9 мг/мл (0,9%) розчином натрію хлориду для ін'єкцій. Концентрація бевацизумабу у приготованому розчині повинна бути в межах 1,4-16,5 мг/мл. У більшості випадків необхідну кількість препарату Бевацизумаб можна розвести 0,9% розчином натрію хлориду для ін'єкцій до загального об'єму 100 мл.

Перед застосуванням розчин необхідно оглядати на предмет механічних включень та зміни кольору.

Бевацизумаб призначений тільки для одноразового застосування, оскільки препарат не містить консерванту. Невикористаний препарат або відходи слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

Не спостерігалось несумісності між препаратом Бевацизумаб і пакетами з полівінілхлориду або поліолефіну, а також системами для інфузії.

Хімічна та фізична стабільність приготовленого розчину зберігається протягом 48 годин при температурі від 2 до 30 °C у 9 мг/мл (0,9%) розчині натрію хлориду для ін'єкцій. З мікробіологічної точки зору препарат слід використати відразу. Якщо препарат не використаний відразу, то час та умови зберігання приготовленого розчину є відповідальністю користувача, і зберігати готовий розчин можна протягом не більше 24 годин при температурі від 2 до 8 °C за умови якщо розведення проводять у контрольованих та валідованих асептичних умовах.

Діти.

Безпека препарату Бевацизумаб у дітей і підлітків не встановлена.

Передозування.

При призначенні препарату в максимальній дозі 20 мг/кг маси тіла внутрішньовенно кожні 2 тижні у декількох пацієнтів була зареєстрована мігрень тяжкого ступеня. Специфічного антидоту немає. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Загальний профіль безпеки препарату Бевацизумаб базується на даних застосування у більше 5400 пацієнтів з різними злоякісними пухлинами, які отримували лікування переважно препаратом Бевацизумаб у комбінації з хіміотерапією у клінічних дослідженнях.

Найбільш серйозними побічними реакціями були: перфорації шлунково-кишкового тракту, крововилив, включаючи легеневі кровотечі/кровохаркання, що частіше зустрічається у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, артеріальна тромбоемболія (див. розділ «Особливості застосування»).

У клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували Бевацизумаб, найбільш часто спостерігалися підвищення артеріального тиску, слабкість чи астения, діарея та біль у животі.

Аналіз даних з клінічної безпеки свідчить, що підвищення артеріального тиску та розвиток протеїнурії при терапії препаратом Бевацизумаб, імовірно, мають дозозалежний характер.

Побічні реакції, перелічені у цьому розділі, діляться за частотою на такі категорії: дуже поширені ($\geq 1/10$); поширені (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); непоширені (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко поширені (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко поширені ($< 1/10000$); частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними). Групи за частотою для кожної небажаної реакції визначали за найвищою частотою виникнення, яка спостерігалась при застосуванні за будь-яким з показань. У кожній групі небажані реакції представлено в порядку зменшення серйозності.

Деякі з небажаних реакцій є такими, які зазвичай спостерігають у зв'язку з хіміотерапією; проте, Бевацизумаб може посилити ці реакції при застосуванні в комбінації з хіміотерапевтичними препаратами. Приклади небажаних реакцій включають в себе синдром долонно-підшовної еритродисестезії у разі застосування з пегільованим ліпосомальним доксорубіцином або капєцитабіном, периферичну сенсорну нейропатію у разі застосування з паклітакселом або оксаліплатином і порушення з боку нігтів або алопецію у разі застосування з паклітакселом та пароніхій при застосуванні з ерлотинібом.

Нижче наведені побічні реакції, які асоціюються із застосуванням препарату Бевацизумаб у комбінації з різними схемами хіміотерапії при різних показаннях для застосування.

Небажані реакції, зареєстровані у післяреєстраційний період спостереження, включені в групи за частотою, де це застосовно. Детальна інформація про реакції, задокументовані у післяреєстраційний період спостереження, наведена нижче у відповідному підрозділі.

Небажані реакції за частотою

Нижче перелічено всі небажані реакції за їхньою частотою, які були визначені як такі, що мають причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням препарату Бевацизумаб, який був встановлений:

- при порівнянні частоти небажаних реакцій, які відзначали в клінічних дослідженнях, у групах лікування (різниця не менше 10% порівняно з контрольною групою для реакцій ступеня 1-5 за NCI-CTCAE (критерії оцінки ступеня тяжкості найбільш частих небажаних явищ за даними Національного інституту онкології США), або не менше 2% порівняно з контрольною групою для реакцій ступеня 3-5 за NCI-CTCAE;
- у післяреєстраційних дослідженнях безпеки;
- із спонтанних повідомлень;
- в епідеміологічних дослідженнях/неінтервенційних або обсерваційних дослідженнях;
- через оцінку окремих клінічних випадків.

Інфекції та інвазії: поширені: сепсис, абсцес^{b,d}, запалення підшкірної клітковини, інфекції, інфекції сечовивідних шляхів; рідко поширені: некротизуючий фасциїт^a.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи: дуже поширені: фебрильна нейтропенія, лейкопенія, нейтропенія^b, тромбоцитопенія; поширені: анемія, лімфопенія.

Порушення з боку імунної системи: поширені: гіперчутливість, інфузійні реакції^{a,b,d}.

Порушення з боку обміну речовин та харчування: дуже поширені: анорексія; поширені: зневоднення.

Порушення з боку нервової системи: дуже поширені: периферична сенсорна нейропатія^b, дизартрія, головний біль, дисгевзія; поширені: порушення мозкового кровообігу, непритомність, сонливість. Рідко поширені: синдром зворотної задньої енцефалопатії^{a,b,d}; дуже рідко поширені: гіпертензивна енцефалопатія^a.

Порушення з боку органів зору: дуже поширені: розлади з боку очей, підвищена сльозотеча.

Порушення з боку серця: поширені: застійна серцева недостатність^{b,d}, надшлуночкова тахікардія.

Судинні порушення: дуже поширені: гіпертензія^{b,d}, тромбоемболія (венозна)^{b,d}; поширені: тромбоемболія (артеріальна)^{b,d}, кровотеча^{b,d}, тромбоз глибоких вен; частота невідома: ниркова тромботична мікроангіопатія^{a,b}.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже поширені: задишка, риніт; поширені: легенева кровотеча /кровохаркання^{b,d}, тромбоемболія легеневої артерії, кровотеча з носа, гіпоксія, дисфонія^a; частота невідома: легенева гіпертензія^a, перфорація носової перегородки^a.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: дуже поширені: ректальна кровотеча, стоматит, запор, діарея, нудота, блювання, біль у животі; поширені: перфорація шлунково-кишкового тракту^{b,d}, перфорація кишечника, ілеус, непрохідність кишечника, ректовагінальна нориця^{d,e}, шлунково-кишкові розлади, прокталгія; частота невідома: шлунково-кишкові виразки^a.

Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів: частота невідома: перфорація жовчного міхура^{a,b}.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже поширені: ускладнення загоєння рани^{b,d}, ексfolіативний дерматит, сухість шкіри, порушення забарвлення шкіри; поширені: синдром долонно-підшовної еритродизестезії.

Порушення з боку скелетно-м'язової системи і сполучних тканин: дуже поширені: артралгія; поширені: нориця^{b,d}, міалгія, м'язова слабкість, біль у спині; частота невідома: остеонекроз щелепи^{a,b}, остеонекроз з локалізацією поза нижньою щелепою^{a,f}.

Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів: дуже поширені: протеїнурія^{b,d}.

Порушення з боку репродуктивної системи і молочних залоз: дуже поширені: недостатність яєчників^{b,c,d}; поширені: біль в ділянці таза.

Вроджені, сімейні та генетичні розлади: частота невідома: аномалії плода^{a,b}.

Обстеження: дуже поширені: зниження маси тіла.

Загальні порушення та реакції у місці введення препарату: дуже поширені: астенія, слабкість, гіпертермія, біль, запалення слизової оболонки; поширені: загальмованість.

У разі, коли в клінічних дослідженнях відзначали небажані реакції на застосування препарату всіх ступенів і ступеня 3-5, повідомляли про найвищу частоту небажаних явищ, що спостерігали у пацієнтів. Дані є нескоригованими щодо різниці у часі на лікування.

^aДив. також підрозділ «Побічні реакції, зареєстровані у післяреєстраційний період» нижче.

^bТерміни відображають групу явищ, які описують медичне поняття, а не один тільки стан або термін переважного використання за MedDRA (Медичний словник для нормативно-правової діяльності). Ця група медичних термінів може включати в себе однакову базову патофізіологію (наприклад, артеріальні тромбоемболічні реакції, що включають в себе порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарда, транзиторну ішемічну атаку та інші артеріальні тромбоемболічні реакції).

^cНа основі піддослідження, яке проводили у рамках NSABP C-08 (Національної програми з ад'ювантної терапії раку молочної залози і товстої кишки) за участю 295 пацієнтів.

^dДив. також підрозділ «Окремі серйозні побічні реакції» нижче.

^eРектовагінальні нориці є найбільш поширеними норицями в категорії «гастроінтестинально-вагінальні нориці».

^fСпостерігали лише у дітей.

Тяжкі побічні реакції за частотою

Тяжкі реакції визначають як небажані явища з різницею у частоті не менше 2% порівняно з контрольною групою в клінічних дослідженнях та із тяжкістю ступеня 3-5 за класифікацією Національного інституту раку (NCI-CTCAE). Сюди також включені небажані реакції, які розглядаються власником реєстраційного посвідчення як такі, що є клінічно значущими або важкими. Ці клінічно значущі небажані реакції були зареєстровані у клінічних дослідженнях, але реакції ступеня 3-5 не досягали порога, який становить принаймні різницю 2% порівняно з контрольною групою. Наведені нижче дані також включають в себе клінічно значущі небажані реакції, які спостерігали тільки у період післяреєстраційного застосування препарату, тому, частота і ступені реакцій за NCI-CTCAE невідомі. Тому ці клінічно значущі реакції було включено до групи «частота невідома».

Інфекції та інвазії: поширені: сепсис, запалення підшкірної клітковини, абсцес^{a,b}, інфекції, інфекції сечовивідних шляхів; частота невідома: некротизуючий фасциїт^c.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи: дуже поширені: фебрильна нейтропенія, лейкопенія, нейтропенія^a, тромбоцитопенія; поширені: анемія, лімфопенія.

Порушення з боку імунної системи: частота невідома: підвищена чутливість, інфузійні реакції^{a,b,c}.

Порушення з боку обміну речовин та харчування: поширені: зневоднення.

Порушення з боку нервової системи: дуже поширені: периферична сенсорна нейропатія^a; поширені: порушення мозкового кровообігу, непритомність, сонливість, головний біль; частота невідома: синдром зворотної задньої енцефалопатії^{a,b,c}, гіпертензивна енцефалопатія^c.

Порушення з боку серця: поширені: застійна серцева недостатність^{a,b}, надшлуночкова тахікардія.

Судинні порушення: дуже поширені: гіпертензія^{a,b}; поширені: тромбоемболія (артеріальна)^{a,b}, кровотеча^{a,b}, тромбоемболія (венозна)^{a,b}, тромбоз глибоких вен; частота невідома: ниркова тромботична мікроангіопатія^{b,c}.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: поширені: легенева кровотеча/кровохаркання^{a,b}, тромбоемболія легеневої артерії, кровотеча з носа, задишка, гіпоксія; частота невідома: легенева гіпертензія^c, перфорація носової перегородки^c.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: дуже поширені: діарея, нудота, блювання, біль у животі; поширені: перфорація кишечника, ілеус, непрохідність кишечника, ректовагінальна нориця^{c,d}, шлунково-кишкові розлади, стоматит; частота невідома: перфорація шлунково-кишкового тракту^{a,b}, шлунково-кишкові виразки^c, ректальні кровотечі, прокталгія.

Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів: частота невідома: перфорація жовчного міхура^{b,c}.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: поширені: ускладнення загоєння рани^{a,b}, синдром долонно-підшовної еритродизестезії.

Порушення з боку скелетно-м'язової системи і сполучних тканин: поширені: нориця^{a,b}, міалгія, артралгія, м'язова слабкість, біль у спині; частота невідома: остеонекроз щелепи^{b,c}.

Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів: поширені: протеїнурія^{a,b}.

Порушення з боку репродуктивної системи і молочних залоз: поширені: біль в ділянці таза; частота невідома: недостатність яєчників^{a,b}.

Вроджені, сімейні та генетичні розлади: частота невідома: аномалії плода^{a,c}.

Загальні порушення та реакції у місці введення препарату: дуже поширені: астенія, слабкість; поширені: біль, загальмованість, запалення слизової оболонки.

^aТерміни відображають групу явищ, які описують медичне поняття, а не один тільки стан або термін переважного використання за MedDRA (Медичний словник для нормативно-правової діяльності). Ця група медичних термінів може включати в себе однакову базову патофізіологію (наприклад, артеріальні тромбоемболічні реакції, що включають в себе порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарда, транзиторну ішемічну атаку та інші артеріальні тромбоемболічні реакції).

^bДив. також підрозділ «Окремі серйозні побічні реакції» нижче.

^cДив. також підрозділ «Побічні реакції, зареєстровані у післяреєстраційний період» нижче.

^dРектовагінальні нориці є найбільш поширеними норицями в категорії «гастроінтестинально-вагінальні нориці».

Окремі серйозні побічні реакції

Перфорації та нориці шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування»)

Лікування препаратом Бевацизумаб асоціювалося із важкими випадками перфорації шлунково-кишкового тракту.

У клінічних дослідженнях перфорації шлунково-кишкового тракту спостерігалися менше ніж у 1% пацієнтів з непласкоклітинним недрібноклітинним раком легень, у до 1,3% пацієнтів з метастатичним раком молочної залози, у до 2% пацієнтів з метастатичним нирково-клітинним раком або пацієнтів з раком яєчників, які отримували лікування першої лінії, та до 2,7% пацієнтів із метастатичним колоректальним раком (включаючи гастроінтестинальну норицю та абсцес). Виходячи з даних, що були отримані у ході клінічного дослідження за участю пацієнтів з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, випадки перфорацій шлунково-кишкового тракту (всіх ступенів) були зареєстровані у 3,2 % пацієнтів, тобто у всіх пацієнтів, які мали в анамнезі попереднє опромінення в ділянці таза.

Виникнення цих явищ варіювало від ознак вільного газу при рентгенографії черевної порожнини, який зникав без лікування, до перфорації кишечника з абсцесом черевної порожнини з летальним наслідком. У деяких випадках спостерігалось внутрішньочеревне запалення, яке виникало у результаті виразкової хвороби шлунка, некрозу пухлини, дивертикуліту або коліту, асоційованого з хіміотерапією.

Летальний наслідок спостерігали приблизно в третині випадків серйозних перфорацій шлунково-кишкового тракту, що становить 0,2 %-1 % усіх пацієнтів, які отримували Бевацизумаб.

У клінічних дослідженнях застосування препарату Бевацизумаб випадки шлунково-кишкової нориці (всіх ступенів) були зареєстровані з частотою до 2 % у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком та раком яєчників, але також спостерігалися з меншою частотою у пацієнтів з іншими типами раку.

Гастроінтестинально-вагінальні нориці в дослідженні GOG-0240

У дослідженні за участю пацієнтів з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки частота виникнення гастроінтестинально-вагінальних нориць становила 8,3 % у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Бевацизумаб, та 0,9 % у пацієнтів контрольної групи, тобто у всіх пацієнтів, які мали в анамнезі попереднє опромінення в ділянці таза. Частота виникнення гастроінтестинально-вагінальних нориць в групі, яка отримувала Бевацизумаб + хіміотерапію, була вищою у пацієнтів з рецидивом в ділянці попереднього опромінення (16,7 %) порівняно з пацієнтами, в яких рецидив спостерігався за межами ділянки попереднього опромінення (3,6 %). Відповідні частоти в контрольній групі пацієнтів, які отримували лише хіміотерапію, становили 1,1 % порівняно з 0,8 %, відповідно. Пацієнти, в яких розвинулися гастроінтестинально-вагінальні нориці, можуть також мати кишкову непрохідність і потребують хірургічного втручання наряду із виведенням стом.

Нориці, не пов'язані зі шлунково-кишковим трактом (див. розділ «Особливості застосування») Лікування препаратом Бевацизумаб було пов'язане з серйозними випадками утворення нориць, включаючи випадки з летальним наслідком.

Виходячи з даних, що були отримані у ході клінічного дослідження за участю пацієнтів з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у 1,8 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Бевацизумаб, та у 1,4 % пацієнтів контрольної групи повідомлялося про нориці піхви, сечового міхура або жіночих статевих шляхів, не пов'язані зі шлунково-кишковим трактом.

Нечасто (від $\geq 0,1\%$ до $< 1\%$) повідомлялося про нориці, при яких у процес залучалися інші ділянки тіла, якщо не брати до уваги шлунково-кишковий тракт (наприклад, бронхоплевральні нориці та нориці жовчовивідних шляхів) при різних показаннях для застосування. Про випадки нориці також повідомлялося в післяреєстраційний період.

Про нориці повідомляли в різний час протягом лікування: як через 1 тиждень, так і через 1 рік та пізніше після початку лікування препаратом Бевацизумаб, більшість реакцій виникало протягом перших 6 місяців терапії.

Загоєння ран (див. розділ «Особливості застосування»)

Оскільки Бевацизумаб може негативно впливати на загоєння ран, пацієнти, яким проводилось велике оперативне втручання протягом останніх 28 днів, були виключені з клінічних досліджень III фази.

У клінічних дослідженнях метастатичного колоректального раку не спостерігалось збільшення ризику післяопераційних кровотеч або порушень загоєння рани у пацієнтів, яким проводилось велике оперативне втручання протягом останніх 28-60 днів до початку лікування препаратом Бевацизумаб. Збільшення частоти післяопераційної кровотечі або ускладнення загоєння рани протягом 60 днів після великого оперативного втручання спостерігалось, якщо пацієнти отримували лікування препаратом Бевацизумаб під час хірургічного втручання. Частота вказаних серйозних побічних явищ варіювала між 10% (4/40) і 20% (3/15).

Повідомлялося про серйозні ускладнення загоєння ран, включаючи анастомотичні ускладнення, деякі з них мали летальні наслідки.

У дослідженнях місцево рецидивуючого та метастатичного раку молочної залози ускладнення, пов'язані із загоєнням рани 3-5 ступеня спостерігались до 1,2% пацієнтів, які отримували Бевацизумаб у порівнянні з 0,9% хворих контрольних груп.

У клінічних дослідженнях раку яєчників ускладнення, пов'язані із загоєнням рани 3-5 ступеня, спостерігались до 1,2% пацієнтів в групі лікування бевацизумабом у порівнянні з 0,1% в контрольній групі.

Артеріальна гіпертензія (див. розділ «Особливості застосування»)

У клінічних дослідженнях, за винятком дослідження JO25567, загальна частота артеріальної гіпертензії (усіх ступенів) варіювала до 42,1% у групах лікування за схемами, що містили Бевацизумаб, у порівнянні з до 14% в контрольних групах. Загальна частота артеріальної гіпертензії 3 і 4 ступеня NCI-CTC (критерії оцінки ступеня тяжкості найбільш частих небажаних явищ за даними Національного інституту онкології США) у пацієнтів, які отримували Бевацизумаб, варіювала від 0,4% до 17,9%. Артеріальна гіпертензія 4 ступеня

(гіпертензивний криз) спостерігалась у до 1% пацієнтів, які отримували Бевацизумаб і хіміотерапію, порівняно з до 0,2% пацієнтів, які отримували лише хіміотерапію.

У дослідженні JO25567 артеріальна гіпертензія усіх ступенів спостерігалася у 77,3% пацієнтів, які отримували Бевацизумаб у комбінації з ерлотинібом як першу лінію лікування неплоскоклітинного недрібноклітинного раку легень з EGFR-активуючими мутаціями, у порівнянні з 14,3% пацієнтів, які отримували лише ерлотиніб. Артеріальна гіпертензія 3 ступеня спостерігалася у 60% пацієнтів, які отримували Бевацизумаб у комбінації з ерлотинібом у порівнянні з 11,7% пацієнтів, які отримували лише ерлотиніб. Артеріальна гіпертензія 4 або 5 ступеня не спостерігалася.

В цілому артеріальна гіпертензія адекватно контролювалася за допомогою пероральних антигіпертензивних засобів, таких як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, діуретики та блокатори кальцієвих каналів. Артеріальна гіпертензія рідко призводила до відміни лікування препаратом Бевацизумаб чи госпіталізації.

Дуже рідко повідомлялось про випадки гіпертензивної енцефалопатії, деякі з них були фатальними. Ризик виникнення артеріальної гіпертензії, асоційованої із застосуванням препарату Бевацизумаб, не корелював з початковими характеристиками пацієнтів, основним захворюванням чи супутньою терапією.

Синдром зворотної задньої енцефалопатії (див. розділ «Особливості застосування»)

У пацієнтів, які отримували Бевацизумаб, рідко спостерігались випадки ознак і симптомів, які свідчать про синдром зворотної задньої енцефалопатії. Синдром зворотної задньої енцефалопатії є неврологічною патологією, яка рідко зустрічається, і проявляється між іншим наступними ознаками та симптомами: судоми, головний біль, порушення психічного стану, порушення зору, кіркова сліпота, при наявності чи без наявності гіпертензії. Клінічні прояви синдрому зворотної задньої енцефалопатії часто є неспецифічними і тому підтвердити діагноз синдрому зворотної задньої енцефалопатії можна за допомогою методів візуалізації головного мозку, при цьому перевага віддається магнітно-резонансній томографії.

При розвитку синдрому зворотної задньої енцефалопатії рекомендується раннє розпізнавання та швидке лікування специфічних симптомів, включаючи контроль артеріальної гіпертензії (при наявності тяжкої неконтрольованої гіпертензії), та припинення терапії препаратом Бевацизумаб. Симптоми зазвичай зникають або зменшуються протягом найближчих днів після припинення лікування, хоча у деяких пацієнтів можуть спостерігатися деякі неврологічні наслідки. Безпека повторного призначення препарату Бевацизумаб у пацієнтів з синдромом зворотної задньої енцефалопатії в анамнезі, невідома.

У клінічних дослідженнях зареєстровані 8 випадків синдрому зворотної задньої енцефалопатії. В двох із восьми випадків не було отримане рентгенологічне підтвердження методом магнітно-резонансної томографії.

Протеїнурія (див. розділ «Особливості застосування»)

У клінічних дослідженнях про протеїнурію повідомлялося у 0,7%-54,7% пацієнтів, які отримували Бевацизумаб.

За ступенем тяжкості протеїнурія варіювала від клінічно безсимптомного транзиторного виявлення слідів білку в сечі до нефротичного синдрому, при цьому у більшості випадків повідомлялося про протеїнурію 1 ступеня. Протеїнурія 3 ступеня спостерігалася до 8,1% пацієнтів. Протеїнурія 4 ступеня (нефротичний синдром) спостерігалася до 1,4% пацієнтів, які отримували лікування. До початку терапії препаратом Бевацизумаб рекомендується проводити аналіз сечі на предмет протеїнурії. В більшості клінічних досліджень рівень білку в сечі ≥ 2 г/24 години призводив до відміни терапії препаратом Бевацизумаб до зниження білку в сечі до рівня < 2 г/24 години.

Кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»)

У клінічних дослідженнях загальна частота виникнення кровотеч 3-5 ступеня за класифікацією Національного інституту раку (NCI-CTC) при прийомі препарату Бевацизумаб за усіма показаннями становила 0,4%-6,9% у порівнянні з 4,5% пацієнтів в контрольній групі отримання хіміотерапії.

Виходячи з даних, що були отримані у ході клінічного дослідження за участю пацієнтів з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, випадки кровотечі 3-5 ступеня були зареєстровані у 8,3 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Бевацизумаб у комбінації з паклітакселом і топотеканом, у порівнянні з 4,6 % пацієнтів, які отримували лікування паклітакселом і топотеканом.

Найчастіше кровотечі, які спостерігалися в клінічних дослідженнях, були пов'язані з пухлиною, чи були невеликими слизово-шкірними (наприклад, носова кровотеча).

Кровотечі, асоційовані з пухлиною (див. розділ «Особливості застосування»)

Значні або масивні легеневі кровотечі/кровохаркання у дослідженнях спостерігалися переважно у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень. Можливими факторами ризику легневих кровотеч/кровохаркань є плоскоклітинна гістологія клітин, лікування протиревматичними/протизапальними препаратами, антикоагулянтами, попередня променева терапія, терапія препаратом Бевацизумаб, атеросклероз в анамнезі, центральне розташування пухлини, утворення каверни пухлин до або під час лікування. При цьому статистично достовірний зв'язок з кровотечею при застосуванні препарату Бевацизумаб доведений лише при плоскоклітинній гістології клітин. Пацієнти з недрібноклітинним раком легень з відомою переважною плоскоклітинною гістологічною картиною чи змішаним клітинним типом з переважною плоскоклітинною гістологічною картиною були виключені з наступних досліджень III фази, в той час як пацієнти з невідомою гістологічною картиною пухлини були включені у дослідження.

У пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, за винятком переважно плоскоклітинної гістологічної картини, явища усіх ступенів тяжкості спостерігалися з частотою до 9,3% при лікуванні препаратом Бевацизумаб у комбінації з хіміотерапією, порівняно з 5% хворих, які отримували лише хіміотерапію. Явища 3-5 ступеня спостерігалися до 2,3% хворих, які отримували препарат Бевацизумаб в комбінації з хіміотерапією, порівняно з <1% хворих, які отримували лише хіміотерапію. Значні або масивні легеневі кровотечі/кровохаркання можуть виникати раптово, і до двох третин серйозних легневих кровотеч призводили до летальних наслідків.

У пацієнтів з колоректальним раком реєструвалися кровотечі шлунково-кишкового тракту, пов'язані з пухлиною, в тому числі ректальні кровотечі та мелена.

Пухлина-асоційовані кровотечі також спостерігалися рідко при інших типах пухлин і локалізації, і включали випадки кровотеч у ЦНС у пацієнтів з метастазами в ЦНС (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота кровотеч у ЦНС у пацієнтів з нелікованими метастазами в ЦНС, які отримували бевацизумаб, проспективно не вивчалася в рандомізованих клінічних дослідженнях. У дослідницькому ретроспективному аналізі даних 13 завершених рандомізованих досліджень у пацієнтів з різними типами пухлин у 3 з 91 (3,3%) хворих з метастазами в головний мозок, розвинулися кровотечі в ЦНС (всі 4 ступеня) при лікуванні бевацизумабом порівняно з 1 випадком (5 ступеня) серед 96 пацієнтів (1%), які не отримували бевацизумаб. У двох наступних дослідженнях, які тривають, у пацієнтів з лікованими метастазами в головний мозок (приблизно у 800 пацієнтів), було повідомлено про один випадок кровотечі у ЦНС 2 ступеня тяжкості серед 83 осіб, які отримували бевацизумаб (1,2%) за даними проміжного аналізу безпеки.

У всіх клінічних дослідженнях препарату Бевацизумаб кровотечі слизових оболонок та шкіри спостерігалися до 50% хворих, які отримували Бевацизумаб. Частіше спостерігались носові кровотечі 1 ступеня за NCI-CTC, тривалістю менше 5 хв., які припинялись без медичного втручання та не потребували зміни режиму лікування препаратом Бевацизумаб. Дані з клінічної безпеки свідчать, що частота незначних кровотеч слизових оболонок та шкіри (наприклад, носові кровотечі) може залежати від дози.

Також менш частими були випадки незначних кровотеч шкіри та слизових оболонок іншої локалізації, такі як кровотечі ясен або вагінальні кровотечі.

Тромбоемболія (див. розділ «Особливості застосування»)

Артеріальна тромбоемболія

Збільшення частоти виникнення артеріальної тромбоемболії, включаючи інсульт, транзиторну ішемічну атаку та інфаркт міокарда та інші, спостерігалось у пацієнтів, які отримували Бевацизумаб при різних показаннях.

У клінічних дослідженнях загальна частота артеріальних тромбоемболічних реакцій варіювала від 3,8% в групах лікування за схемою, яка включала Бевацизумаб, до 2,1% в контрольних групах хіміотерапії. Фатальні наслідки були повідомлені у 0,8% пацієнтів, які отримували Бевацизумаб у комбінації з хіміотерапією, порівно з 0,5% хворих, які отримували лише хіміотерапію. Інсульт (включаючи транзиторну ішемічну атаку) був зареєстрований до 2,7% пацієнтів, які отримували лікування препаратом Бевацизумаб, порівняно з 0,5% хворих, які отримували тільки хіміотерапію: інфаркт міокарда був повідомлений у 1,4% пацієнтів, які отримували Бевацизумаб у комбінації з хіміотерапією, порівняно з 0,7% пацієнтів, які отримували тільки хіміотерапію.

В одне клінічне дослідження оцінки препарату Бевацизумаб у комбінації з 5-фторурацилом/ фолієвою кислотою (AVF2192g), були включені пацієнти з метастатичним колоректальним раком, які не були кандидатами для лікування іринотеканом. У цьому дослідженні артеріальна тромбоемболія спостерігалась у 11% (11/100) пацієнтів порівняно з 5,8% (6/104) пацієнтів у контрольній групі хіміотерапії.

Венозна тромбоемболія

Частота венозної тромбоемболії в клінічних дослідженнях була порівнюваною у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Бевацизумаб у комбінації з хіміотерапією та пацієнтів контрольної групи, які отримували лише хіміотерапію. Венозна тромбоемболія включає легенеvu емболію, тромбоз глибоких вен і тромбофлебіт.

У клінічних дослідженнях різних показань для застосування загальна частота венозних тромбоемболій варіювала від 2,8 до 17,3% в групі лікування, що включала Бевацизумаб, порівняно з 3,2 до 15,6% в контрольних групах.

Венозні тромбоемболії 3-5 ступеня були зареєстровані у до 7,8% пацієнтів, які отримували хіміотерапію + бевацизумаб порівняно до 4,9% хворих, які отримували лише хіміотерапію (за усіма показаннями, за винятком персистоуючого, рецидивуючого або метастатичного раку шийки матки).

Виходячи з даних, що були отримані у ході клінічного дослідження за участю пацієнтів з персистоуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, явища венозної тромбоемболії 3-5 ступеня були зареєстровані у до 15,6 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Бевацизумаб у комбінації з паклітакселом і цисплатином, у порівнянні з 7,0 % пацієнтів, які отримували лікування паклітакселом і цисплатином.

У пацієнтів, у яких виникали венозні тромбоемболії, може спостерігатися підвищений ризик рецидиву при лікуванні препаратом Бевацизумаб та хіміотерапією порівняно лише з хіміотерапією.

Застійна серцева недостатність

Дотепер у клінічних дослідженнях застосування препарату Бевацизумаб застійна серцева недостатність виникала при застосуванні препарату Бевацизумаб за всіма показаннями при раку, але в основному при метастатичному раку молочної залози. У чотирьох дослідженнях III фази (AVF2119g, E2100, B017708 та AVF3694g) у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози застійна серцева недостатність 3 ступеня або вище спостерігалась до 3,5% пацієнтів, які отримували Бевацизумаб у комбінації з хіміотерапією, у порівнянні з 0,9% в контрольних групах. У пацієнтів дослідження AVF3694g, які отримували антрацикліни одночасно з бевацизумабом, частота виникнення застійної серцевої недостатності 3 ступеня або вище в групах отримання бевацизумабу і контрольних групах, відповідно, була порівнюваною з такою в інших дослідженнях метастатичного раку молочної залози: 2,9% в групі антрациклін + бевацизумаб і 0% пацієнтів в групі антрациклін + плацебо. Крім того, у дослідженні AVF3694g частота виникнення застійної серцевої недостатності усіх ступенів тяжкості була подібною в

групах лікування за схемою антрациклін + Бевацизумаб (6,2%) та антрациклін + плацебо (6,0%).

У більшості пацієнтів, у яких розвинулася застійна серцева недостатність у дослідженнях метастатичного раку молочної залози, спостерігалось покращення симптомів та/чи функції лівого шлуночка після відповідного медикаментозного лікування.

З більшості клінічних досліджень препарату Бевацизумаб пацієнти з існуючою застійною серцевою недостатністю II-IV класу за Нью-Йоркською кардіологічною асоціацією були виключені. Таким чином, немає інформації щодо ризику застійної серцевої недостатності у цих пацієнтів.

Попередня терапія антрациклінами та/чи попередня променева терапія на ділянку грудної клітки можуть бути можливими факторами ризику розвитку застійної серцевої недостатності.

Підвищення частоти виникнення застійної серцевої недостатності спостерігалось в клінічних дослідженнях пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою, які отримували бевацизумаб із кумулятивною дозою доксорубіцину, яка перевищувала 300 мг/м². В цьому клінічному дослідженні III фази порівнювався ритуксимаб/циклофосфамід/доксорубіцин/вінкристин/преднізолон (R-CHOP) + бевацизумаб і R-CHOP без бевацизумабу. У той час як частота виникнення застійної серцевої недостатності в обох групах була вищою, ніж раніше спостерігалась при терапії доксорубіцином, частота виникнення застійної серцевої недостатності була вищою в групі R-CHOP + бевацизумаб. Ці результати свідчать, що пацієнтів, які отримують кумулятивну дозу доксорубіцину, що перевищує 300 мг/м² при застосуванні у комбінації з бевацизумабом, слід ретельно спостерігати з відповідним обстеженням серця.

Реакції гіперчутливості, інфузійні реакції (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції, зареєстровані у післяреєстраційний період»)

У деяких клінічних дослідженнях про виникнення анафілактичних реакцій і реакцій по анафілактичному типу повідомлялося частіше у пацієнтів, які отримували Бевацизумаб у комбінації з хіміотерапією, у порівнянні з пацієнтами, які отримували лише хіміотерапію. Частота виникнення цих реакцій в деяких клінічних дослідженнях застосування препарату Бевацизумаб є поширеною (до 5% пацієнтів, які отримували бевацизумаб).

Інфекції

Виходячи з даних, що були отримані у ході клінічного дослідження за участю пацієнтів з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, випадки інфекцій 3-5 ступеня були зареєстровані у до 24% пацієнтів, які отримували лікування препаратом Бевацизумаб у комбінації з паклітакселом і топотеканом, у порівнянні з 13 % пацієнтів, які отримували лікування паклітакселом і топотеканом.

Згасання функції яєчників/фертильність (див. розділи «Особливості застосування» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»)

У дослідженні III фази NSABP C-08 застосування препарату Бевацизумаб в ад'ювантному лікуванні пацієнтів з раком ободової кишки, частота виникнення нових випадків згасання функції яєчників, які визначалися як аменорея протягом 3 місяців або більше, рівень фолікулостимулюючого гормону ≥ 30 мМО/мл і негативні результати тесту на вагітність за допомогою визначення β -людського хоріонічного гонадотропіну, вивчалася у 295 жінок в пременопаузі. Про нові випадки згасання функції яєчників повідомлялося у 2,6% пацієнтів в групі mFOLFOX-6 у порівнянні з 39% пацієнтами в групі mFOLFOX-6 + бевацизумаб. Після відміни лікування бевацизумабом функція яєчників відновилася у 86,2% жінок. Довготривалі ефекти лікування бевацизумабом на фертильність невідомі.

Порушення з боку лабораторних показників

Зменшення кількості нейтрофілів, лейкоцитів та наявність білку в сечі може асоціюватися з лікуванням препаратом Бевацизумаб.

У клінічних дослідженнях відхилення лабораторних показників 3-го і 4-го ступеня (NCI-CTCAE v.3) спостерігалось із різницею щонайменше 2% у хворих, які отримували лікування препаратом Бевацизумаб, порівняно з хворими контрольних груп: гіперглікемія, зниження рівня

гемоглобіну, гіпокаліємія, гіпонатріємія, зниження числа лейкоцитів, збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення (МОС).

Клінічні дослідження продемонстрували пов'язане із застосуванням препарату Бевацизумаб транзиторне підвищення рівня креатиніну в сироватці крові (в 1,5-1,9 раза вище початкового рівня), як з так і без протеїнурії. Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, що спостерігали, не асоціювалося з вищою частотою клінічних проявів порушення функції нирок у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Бевацизумаб.

Пацієнти літнього віку

У рандомізованих клінічних дослідженнях вік понад 65 років асоціювався з підвищеним ризиком виникнення артеріальної тромбоемболії, включаючи розвиток інсульту, транзиторної ішемічної атаки, інфаркту міокарда. У пацієнтів віком понад 65 років також з більш високою частотою спостерігалися лейкопенія 3-4-го ступеня та тромбоцитопенія, а також нейтропенія (всіх ступенів тяжкості), діарея, нудота, головний біль і слабкість у порівнянні з пацієнтами віком <65 років, які отримували лікування препаратом Бевацизумаб (див. розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції»). В одному клінічному дослідженні частота виникнення артеріальної гіпертензії ≥ 3 -го ступеня тяжкості була вдвічі вищою у пацієнтів віком понад 65 років, ніж у пацієнтів віком <65 років. У дослідженні за участю пацієнтів з рецидивуючим раком яєчників, резистентним до дії препаратів платини, також були зареєстровані випадки алопеції, запалення слизових оболонок, периферичної сенсорної нейропатії, протеїнурії та артеріальної гіпертензії, які спостерігалися з частотою принаймні на 5% вище у групі лікування бевацизумабом з хіміотерапією щодо пацієнтів віком ≥ 65 років, які отримували бевацизумаб, порівняно з пацієнтами віком < 65 років, які отримували бевацизумаб.

Частота розвитку інших побічних реакцій, у тому числі перфорації шлунково-кишкового тракту, ускладнення загоєння ран, протеїнурія, застійна серцева недостатність і кровотечі у пацієнтів літнього віку (понад 65 років), які отримували Бевацизумаб, була порівнянною з такою у пацієнтів віком ≤ 65 років.

Діти

Безпека препарату Бевацизумаб для дітей і підлітків не встановлена. Бевацизумаб не схвалений для застосування пацієнтам віком до 18 років. Опубліковано дані про те, що у пацієнтів віком до 18 років, які отримували лікування препаратом Бевацизумаб, спостерігали випадки остеонекрозу з локалізацією поза нижньою щелепою.

Побічні реакції, зареєстровані у післяреєстраційний період

Інфекції та інвазії: рідко поширені – некротизуючий фасциїт, звичайно вторинний до ускладнення загоєння ран, шлунково-кишкової перфорації та утворення нориці (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення з боку імунної системи: реакції гіперчутливості, інфузійні реакції (частота невідома) з можливими супутніми проявами: задишка/утруднене дихання, припливи/почервоніння/висипання, артеріальна гіпотензія або артеріальна гіпертензія, десатурація кисню, біль у грудній клітці, озноб, нудота/блювання (див. розділ «Особливості застосування»).

Неврологічні розлади: дуже рідко поширені: гіпертензивна енцефалопатія (див. розділ «Особливості застосування»); рідко поширені: синдром зворотної задньої енцефалопатії (див. розділ «Особливості застосування»).

Судинні розлади: ниркова тромботична мікроангіопатія, що може клінічно проявлятися протеїнурією (частота виникнення невідома) з чи без супутнього застосування сунітинібу (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції»).

Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: поширені: дисфонія; частота виникнення невідома: перфорація носової перегородки, легенева гіпертензія.

Розлади гепатобіліарної системи: частота виникнення невідома: перфорація жовчного міхура.

Шлунково-кишкові розлади: частота виникнення невідома: виразка шлунково-кишкового тракту.

Розлади з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: про випадки остеонекрозу щелепних кісток повідомлялося у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Бевацизумаб,

більшість з яких виникали у пацієнтів з відомими факторами ризику виникнення остеонекрозу щелепних кісток, зокрема у пацієнтів, які отримували бісфосфонати та/або з патологією ясен в анамнезі, яким потребувалося інвазивне стоматологічне втручання (див. розділ «Особливості застосування»). Випадки остеонекрозу з локалізацією поза нижньою щелепою спостерігали у дітей, які отримували лікування препаратом Бевацизумаб.

Вроджені, спадкові та генетичні розлади: спостерігалися випадки патологій плода у жінок, які отримували лікування бевацизумабом як монотерапії або у комбінації з хіміотерапевтичними препаратами з відомою ембріотоксичною дією (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °С в захищеному від світла місці. Зберігати у недоступному для дітей місці. Не заморожувати.

Несумісність.

Препарат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком 0,9% розчину натрію хлориду для ін'єкцій. При розведенні бевацизумабу 5% розчином глюкози спостерігався профіль деградації препарату Бевацизумаб, залежний від концентрації.

Не спостерігалось несумісності між препаратом Бевацизумаб і пакетами з полівінілхлориду або поліолефіну, а також системами для інфузії.

Категорія відпуску. За рецептом.