Алтузан /Авастин/ — Altuzan (Бевацизумаб)

Метастатический колоректальный рак, Метастатический рак молочной железы, Распространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ), Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак, Глиобластома (IV степень злокачественности по классификации ВОЗ), Рак яичников, Пациенты с рецидивами, чувствительные к препаратам платины, Рак шейки матки.

Формы выпуска: концентрат
МНН: Бевацизумаб
ФТГ: Мибп-антитела моноклональные

Состав

1 флакон содержит:
активное вещество: бевацизумаб — 100 мг (концентрация во флаконе 100 мг/4 мл)/400 мг (концентрация во флаконе 400 мг/16 мл);
вспомогательные вещества: α,α-трегалозы дигидрат — 240.0/960.0 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат — 23.2/92.8 мг, натрия гидрофосфат безводный — 4.8/19.2 мг, полисорбат 20 — 1.6/6.4 мг, вода для инъекций до 4.0/16.0 мл.

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство, антитела моноклональные.
Код АТХ [L01XC07]

Показания к применению

Метастатический колоректальный рак
Препарат Авастин® показан для терапии первой линии пациентов с метастатической карциномой толстой или прямой кишки в комбинации со следующей химиотерапией:
— 5-фторурацил/фолиниевая кислота;
— 5-фторурацил/фолиниевая кислота/иринотекан;
— капецитабин/оксалиплатин (XELOX).
Препарат Авастин® показан для применения в комбинации с режимом химиотерапии, содержащим иринотекан или оксалиплатин во второй линии терапии пациентов с метастатической колоректальной карциномой с предшествующей оксалиплатин- либо иринотекан-содержащей химиотерапией с применением препарата Авастин® либо без него.
Метастатический рак молочной железы
Препарат Авастин® (бевацизумаб) в комбинации с паклитакселом показан для первой линии терапии взрослых пациентов с HER2-негативным метастатическим раком молочной железы. Препарат Авастин® (бевацизумаб) в комбинации с капецитабином показан для первой линии терапии взрослых пациентов с метастатическим раком молочной железы, у которых лечение другими вариантами химиотерапии, включая таксаны и антрациклины, не считается подходящим. У пациентов, получивших таксан- и антрациклин-содержащие режимы адъювантной химиотерапии в течение последних 12 месяцев, лечение препаратом Авастин® в комбинации с капецитабином должно быть исключено.
Для получения дополнительной информации, касающейся рецепторного статуса человеческого эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2), обратитесь к разделу *«Фармакологические свойства»*.
Распространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ)
Препарат Авастин® в комбинации с цисплатин- и гемцитабин-содержащей

химиотерапией показан в терапии первой линии пациентов с неоперабельным, распространенным, метастатическим или рецидивирующим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ).

Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак

Препарат Авастин® в комбинации с интерфероном альфа-2а показан в качестве терапии первой линии пациентов с распространенным и/или метастатическим почечно-клеточным раком, перенесших нефрэктомию.

Глиобластома (IV степень злокачественности по классификации ВОЗ)

Препарат Авастин® в качестве монотерапии показан для лечения пациентов с рецидивирующей глиобластомой (IV степени злокачественности по классификации ВОЗ) после терапии темозоломидом.

Препарат Авастин® показан в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с прогрессирующей глиобластомой (IV степени злокачественности по классификации ВОЗ), после предшествующей терапии, включавшей химиотерапию темозоломидом. Оценка эффективности основана на объективном улучшении. Нет доступных данных, демонстрирующих облегчение симптоматики, обусловленной болезнью, или выживаемости при использовании препарата Авастин®.

Рак яичников

Пациенты, ранее не получавшие терапию

Препарат Авастин® в комбинации с карбоплатином и паклитакселом показан для лечения ранее не получавших терапии пациенток, страдающих раком яичников (III и IV стадии по FIGO), у которых полная резекция опухоли была невозможна и у которых польза от последующего хирургического вмешательства после химиотерапии (second-look surgery — повторное плановое хирургическое вмешательство с интервальной циторедукцией) маловероятна.

Пациенты с рецидивами, чувствительные к препаратам платины

Препарат Авастин® в комбинации с карбоплатином и гемцитабином или с карбоплатином и паклитакселом показан для лечения пациенток с платиночувствительным рецидивом эпителиального рака яичников, фаллопиевых труб или первичным перитонеальным раком (период без платины должен составлять не менее 6 месяцев).

Препарат Авастин® в комбинации с паклитакселом, топотеканом или пегилированным липосомальным доксорубицином показан для лечения пациентов с платино-резистентным рецидивирующим раком эпителия яичника, фаллопиевой трубы или первичным перитонеальным раком,

которые ранее получили до двух режимов химиотерапии и не получали предшествующей терапии бевацизумабом или другими ингибиторами фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Рак шейки матки

Препарат Авастин® показан в сочетании с химиотерапией (см. раздел *«Фармакологические свойства»* и *«Рак шейки матки»*) для лечения пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки.

Дозирование и способ введения

Общие положения

Для обеспечения возможности отслеживания биологических лекарственных средств рекомендуется документировать торговое наименование и номер серии для каждого случая лечения.

Начальное введение препарата Авастин® следует проводить в течение 90 минут в виде внутривенной инфузии. Если первая инфузия переносится хорошо, вторую инфузию можно проводить в течение 60 минут. Если инфузия и в течение 60 минут переносится хорошо, все последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут.

Нельзя вводить препарат в виде быстрой внутривенной инфузии или болюса.

Инфузии препарата Авастин® нельзя проводить одновременно с растворами глюкозы.

Авастин® нельзя смешивать с растворами глюкозы.

Не рекомендуется снижать дозу препарата Авастин® из-за нежелательных явлений. В случае необходимости лечение препаратом Авастин® следует полностью или временно прекратить (см. раздел *«Предостережения и меры предосторожности»*).

Метастатический колоректальный рак

Рекомендуемая доза препарата Авастин®, вводимого в виде внутривенной инфузии, составляет:

Терапия первой линии: 5 мг/кг массы тела один раз в 2 недели или 7.5 мг/кг массы тела один раз в 3 недели.

Терапия второй линии: 5 мг/кг либо 10 мг/кг массы тела один раз в 2 недели или 7.5 мг/кг либо 15 мг/кг массы тела один раз в 3 недели.

Рекомендуется продолжать лечение препаратом Авастин® до прогрессирования заболевания.

Метастатический рак молочной железы

Рекомендуемая доза препарата Авастин® составляет 10 мг/кг массы тела один раз в 2 недели или 15 мг/кг массы тела один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии. Рекомендуется продолжать лечение препаратом Авастин® до прогрессирования злокачественной опухоли.

Распространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ)

Авастин® назначается дополнительно к цисплатин- и гемцитабин-содержащей химиотерапии вплоть до 6 циклов лечения. Затем лечение препаратом Авастин® продолжается в виде монотерапии до прогрессирования заболевания.

Рекомендуемая доза препарата Авастин® в комбинации с химиотерапией на основе цисплатина и гемцитабина составляет 7.5 мг/кг массы тела один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии.

Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак

Рекомендуемая доза препарата Авастин® составляет 10 мг/кг массы тела один раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии.

Рекомендуется продолжать лечение препаратом Авастин® до прогрессирования заболевания.

Доза в 5 мг/кг массы тела не изучалась.

Глиобластома (IV степень злокачественности по классификации ВОЗ)

Рекомендуемая доза препарата Авастин® составляет 10 мг/кг массы тела каждые 2 недели в виде внутривенной инфузии. Рекомендуется продолжать лечение препаратом Авастин® до прогрессирования заболевания. Доза 15 мг/кг каждые 3 недели не подтверждена представленными данными.

Рак яичников

Пациенты, ранее не получавшие терапию:

Авастин® применяется в комбинации с карбоплатином и паклитакселом вплоть до 6 циклов лечения. Затем препарат Авастин® вводится или в течение 15 месяцев, или до прогрессирования заболевания, в зависимости от того, что наступит раньше. Рекомендуемая доза препарата Авастин® составляет 7.5 мг/кг массы тела один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии.

Пациенты с рецидивами, чувствительные к препаратам платины:

Авастин® применяется в комбинации с карбоплатином и гемцитабином в течение 6-10 циклов или в комбинации с карбоплатином и паклитакселом в течение 6-8 циклов лечения. Затем препарат Авастин® вводится до

прогрессирования заболевания. Рекомендуемая доза препарата Авастин® составляет 15 мг/кг массы тела один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии.

Платино-резистентные пациенты с рецидивами:

В комбинации с паклитакселом, топотеканом (применяемым еженедельно) или пегилированным липосомальным доксорубицином, рекомендованная доза препарата Авастин® 10 мг/кг массы тела при применении один раз в 2 недели внутривенной (в/в) инфузией. В комбинации с топотеканом, применяемым в 1-5 дни, рекомендованная доза препарата Авастин® составляет 15 мг/кг массы тела один раз в три недели в/в инфузией.

Рак шейки матки

Авастин® применяется в комбинации с паклитакселом и цисплатином или паклитакселом и топотеканом. Рекомендованная доза препарата Авастин® — 15 мг/кг массы тела один раз в 3 недели в/в инфузией.

Особые указания по дозированию

Дети и подростки

Препарат Авастин® противопоказан детям до 18 лет. Безопасность и эффективность препарата Авастин® у детей до 18 лет не установлены (см. разделы *«Фармакологические свойства»* и *«Фармакокинетика»*). Следует иметь в виду сообщения, согласно которым у пациентов моложе 18 лет наблюдались случаи немандибулярного остеонекроза. Следует также обратить внимание на данные об эпифизарной дисплазии в исследованиях на животных (см. раздел *«Данные доклинических исследований»*).

Пациенты пожилого возраста

Корректировки дозы для пациентов пожилого возраста не требуется (см. разделы *«Предостережения и меры предосторожности»* и *«Побочное действие»*).

Почечная недостаточность

Безопасность и эффективность препарата Авастин® у пациентов с почечной недостаточностью не изучались.

Печеночная недостаточность

Безопасность и эффективность препарата Авастин® у пациентов с печеночной недостаточностью не изучались.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата.
Повышенная чувствительность к клеточным продуктам ЯКХ (яичника китайского хомячка) или другим рекомбинантным человеческим или гуманизированным антителам.
Беременность.

Предостережения и меры предосторожности

Перфорация желудочно-кишечного тракта и свищи
Пациенты, получающие Авастин®, могут подвергаться повышенному риску развития перфорации желудочно-кишечного тракта и перфорации желчного пузыря (см. раздел *«Побочное действие»*). При развитии перфорации желудочно-кишечного тракта лечение препаратом Авастин® необходимо прекратить.
Пациенты с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки при лечении препаратом Авастин® могут подвергаться повышенному риску возникновения свищей между влагалищем и желудочно-кишечным трактом (кишечно-влагалищные свищи; см. раздел *«Побочное действие»*).
Свищи вне желудочно-кишечного тракта
У пациентов, получающих Авастин®, существует повышенный риск образования свищей (см. раздел *«Побочное действие»*). Следует отменить терапию препаратом Авастин® при возникновении трахео-эзофагеального (ТЭ) свища или другого свища 4 степени тяжести. Имеются только ограниченные сведения о продолжении применения препарата Авастин® у пациентов со свищами других локализаций. В случае возникновения внутреннего свища вне желудочно-кишечного тракта, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Авастин®.
Кровотечение
У пациентов, получающих Авастин®, повышен риск возникновения кровотечений, особенно связанных с опухолью (см. разделы *«Побочное действие»* и *«Кровотечение»*). Авастин® следует отменить у пациентов с

кровотечением 3 или 4 степени.
Пациенты с нелеченными метастазами в ЦНС, как правило, исключались из клинических исследований препарата Авастин®, на основании процедур визуализации или признаков и симптомов. По этой причине риск развития кровотечений в ЦНС у таких пациентов в рандомизированных клинических исследованиях проспективно не оценивали (см. раздел *«Легочное кровотечение и кровохарканье»*). Следует проводить мониторинг пациентов на наличие признаков и симптомов кровотечения в ЦНС, и, в случае возникновения внутричерепного кровотечения, терапию препаратом Авастин® необходимо прекратить.
Поскольку использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП: ацетилсалициловая кислота в дозах >325 мг/сутки и другие НПВП) в клинических исследованиях было исключено, данные по применению препарата Авастин® в комбинации с данными веществами отсутствуют.
Отсутствуют сведения о профиле безопасности лекарственного средства Авастин® у пациентов с врожденными заболеваниями крови или приобретенной коагулопатией, или у пациентов, получавших полную дозу антикоагулянтов для лечения тромбоэмболии до начала терапии препаратом Авастин®, поскольку такие пациенты были исключены из клинических исследований. По этой причине рекомендуется соблюдать осторожность до начала терапии препаратом Авастин® у таких пациентов.
Имеются только ограниченные данные о пациентах, получавших профилактические дозы антикоагулянтов. Тем не менее, не наблюдалось повышения частоты развития кровотечения 3 степени тяжести и выше у таких пациентов. То же самое относится и к пациентам, у которых развился венозный тромбоз во время терапии препаратом Авастин®, при одновременном использовании варфарина в полной дозе и препарата Авастин®.
Отсутствует опыт применения аценокумарола или фенпрокоумона в комбинации с препаратом Авастин®.
Легочное кровотечение и кровохарканье
Пациенты с немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ) при лечении препаратом Авастин® могут подвергаться риску серьезного, в некоторых случаях с летальным исходом, легочного кровотечения/кровохарканья (см. разделы *«Побочное действие»* и *«Кровотечения, связанные с опухолью»*). Пациенты с недавним легочным кровотечением/кровохарканьем (>1/2 чайной ложки крови за случай), не должны получать препарат Авастин®.

Артериальная гипертензия

У пациентов, получавших лекарственное средство Авастин®, наблюдали повышение частоты возникновения артериальной гипертензии. Клинические данные по безопасности указывают на дозозависимость частоты возникновения гипертензии. У пациентов с гипертензией в анамнезе, ее следует адекватно контролировать до начала лечения препаратом Авастин®. Отсутствуют данные о влиянии препарата Авастин® у пациентов с нелеченой гипертензией на момент начала противоопухолевой терапии. Рекомендуется контролировать артериальное давление во время терапии препаратом Авастин® (см. раздел *«Побочное действие»*).

В большинстве случаев артериальную гипертензию удавалось адекватно контролировать стандартной гипотензивной терапией с индивидуальным подходом. Терапию препаратом Авастин® необходимо прекратить в случае невозможности адекватно контролировать клинически значимую гипертензию с помощью гипотензивной терапии или в случае развития гипертонического криза или гипертензивной энцефалопатии (см. ниже раздел *«Побочное действие»*).

Энцефалопатия

Гипертензивная энцефалопатия

Сообщалось об очень редких случаях гипертензивной энцефалопатии, в том числе о случаях с летальным исходом. Симптомы гипертензивной энцефалопатии включают головную боль, снижение внимания, спутанность сознания и ступор, сопровождающиеся или не сопровождающиеся судорогами (см. разделы *«Побочное действие», «Артериальная гипертензия»*).

Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ)

Сообщалось о редких случаях при лечении препаратом Авастин®, когда наблюдались признаки и симптомы, соответствующие синдрому обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ), редкому неврологическому заболеванию со следующими признаками и симптомами: эпилептические припадки, головная боль, измененное психическое состояние, нарушение зрения или корковая слепота, сопряженные с гипертензией или без нее. Диагноз СОЗЛ должен быть подтвержден томографией головного мозга, предпочтительно магнитно-резонансной томографией (МРТ). В случае развития СОЗЛ рекомендуется назначить лечение специфичных симптомов, в том числе гипертензии, и отменить препарат Авастин®. Безопасность повторного назначения препарата Авастин® у пациентов с перенесенным

СОЗЛ, не установлена (см. раздел *«Побочное действие»*). Дифференциальная диагностика гипертензивной энцефалопатии и СОЗЛ может быть сложна; также возможны смешанные формы.

Артериальная тромбоэмболия

В клинических исследованиях частота возникновения артериальной тромбоэмболии, в том числе инсульта, транзиторной ишемической атаки (ТИА) и инфаркта миокарда при лечении препаратом Авастин® в комбинации с химиотерапией, была выше, чем при использовании только химиотерапии (см. раздел *«Побочное действие»*).

При возникновении артериальной тромбоэмболии терапию препаратом Авастин® необходимо прекратить.

Пациенты в возрасте старше 65 лет, с артериальной тромбоэмболией в анамнезе, сахарным диабетом, при терапии препаратом Авастин® в комбинации с химиотерапией, подвержены повышенному риску возникновения артериальной тромбоэмболии во время проведения противоопухолевой терапии. Поэтому рекомендуется проявлять осторожность при лечении таких пациентов препаратом Авастин®.

Венозная тромбоэмболия

Во время лечения препаратом Авастин® имеется риск возникновения случаев венозной тромбоэмболии, в том числе легочной эмболии (см. раздел *«Побочное действие»*).

Пациенты, получавшие лечение препаратом Авастин® по поводу персистирующего, рецидивирующего или метастатического рака шейки матки могут подвергаться повышенному риску возникновения венозных тромбоэмболических осложнений (см. раздел *«Побочное действие»*).

Терапию препаратом Авастин® необходимо прекратить при возникновении опасной для жизни (4 степени тяжести) венозной тромбоэмболии, включая легочную эмболию, а при венозной тромбоэмболии степени тяжести ≤3 следует проводить тщательный мониторинг состояния пациентов.

Застойная сердечная недостаточность

В клинических исследованиях сообщалось о случаях развития застойной сердечной недостаточности (ЗСН). Проявления ЗСН варьировали от бессимптомного снижения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) до требовавшей терапии или госпитализации симптоматической ЗСН.

В большинстве случаев ЗСН возникала у пациентов с метастатическим раком молочной железы, ранее получавших лечение антрациклинами, лучевую терапию левой стенки грудной клетки или у пациентов с другими факторами

риска развития ЗСН, такими как установленная ишемическая болезнь сердца или сопутствующая кардиотоксическая терапия (см. раздел *«Побочное действие»*). Необходимо проявлять осторожность при назначении препарата Авастин® пациентам с клинически значимым сердечно-сосудистым заболеванием и застойной сердечной недостаточностью в анамнезе.

Нейтропения

Повышенную частоту возникновения тяжелой нейтропении, фебрильной нейтропении или инфекции с тяжелой нейтропенией (включая случаи со смертельным исходом) наблюдали у пациентов, которые получали миелотоксические режимы химиотерапии в комбинации с препаратом Авастин® по сравнению с применением только одной химиотерапии (см. раздел *«Побочное действие»*).

Заживление ран

Авастин® может отрицательно влиять на процесс заживления ран (см. разделы *«Данные доклинических исследований»* и *«Побочное действие»*). Были зарегистрированы серьезные осложнения заживления ран с летальным исходом.

Лечение препаратом Авастин® следует начинать не менее чем через 28 дней после обширного хирургического вмешательства или при полном заживлении хирургической раны. При развитии во время лечения осложнений, связанных с заживлением ран, Авастин® необходимо временно отменить до полного заживления ран. Терапию препаратом Авастин® следует временно прекратить в случае проведения планового оперативного вмешательства.

Сообщалось о редких случаях некротизирующего фасциита, в том числе о некоторых случаях со смертельным исходом, связанных с приемом препарата Авастин®. Большинство случаев отмечены у пациентов с факторами риска, такими как иммуносупрессия, осложненное заживление ран, перфорация желудочно-кишечного тракта или образование фистулы. Терапию препаратом Авастин® необходимо отменить у пациентов с некротизирующим фасциитом и немедленно назначить соответствующее лечение (см. раздел *«Побочное действие»*).

Протеинурия

В клинических исследованиях частота возникновения протеинурии у пациентов, получавших Авастин® в комбинации с химиотерапией, была выше, чем у пациентов, которые получали только химиотерапию. У 1.4% пациентов, получавших Авастин®, наблюдалась протеинурия 4 степени

(нефротический синдром) (см. раздел *«Побочное действие»*).
При развитии нефротического синдрома терапию препаратом Авастин® следует отменить навсегда.
Гиперчувствительность/инфузионные реакции
Реакции гиперчувствительности/инфузионные реакции возникали часто (до 5% у пациентов, получавших бевацизумаб) в некоторых клинических испытаниях. Инфузионные реакции, о которых сообщалось в клинических испытаниях и после выхода препарата на рынок, включали артериальную гипертензию, гипертонический криз с неврологическими признаками и симптомами, обструктивный синдром, уменьшение степени насыщения кислородом, гиперчувствительность 3 степени по классификации NCI-CTC, боль в груди, головную боль, симптомы гриппа и повышенное потоотделение. Симптомы могут возникать во время или сразу же после введения инфузии, или в период до двух дней после инфузии. Рекомендуется проводить тщательное наблюдение за пациентами во время и после применения препарата Авастин®. В случае возникновения серьезных инфузионных реакций/реакций гиперчувствительности, введение препарата Авастин® следует прекратить и назначить соответствующее медикаментозное лечение. Отсутствуют данные относительно проведения премедикации. Также отсутствуют данные относительно наиболее соответствующего метода идентификации пациентов для повторного лечения препаратом Авастин® после возникновения серьезной инфузионной реакции.
Иммуногенность
Пациентам в двух испытаниях фазы 3 адъювантной терапии рака кишечника выполнили иммунологическое обследование на наличие антител к препарату Авастин®. Из 2233 обследованных пациентов, у 14 был определен положительный результат (0.6 %), у трех из них антитела являлись нейтрализующими.
Клиническая значимость такой иммунной реакции на Авастин® неизвестна. Тем не менее, нежелательные явления ни у одного из пациентов появившимися антителами к препарату Авастин® антителами не были связаны с реакцией гиперчувствительности типа I или реакцией типа III, опосредованной иммунным комплексом.
Данные об иммуногенности в высокой степени зависят от чувствительности и специфичности проводимого анализа, а также от ряда иных факторов, таких как обработка образцов, продолжительность выборки образцов,

сопутствующее медикоментозное лечение и основное заболевание. По этим причинам, сравнение частоты возникновения антител к препарату Авастин® по разным показаниям или сравнение с частотой возникновения антител к другим терапевтическим белкам может быть недостоверным.

Остеонекроз челюсти (ОНЧ)

Сообщалось о случаях ОНЧ у онкологических пациентов при приеме препарата Авастин®, большинство из которых предварительно или одновременно получали лечение бисфосфонатами для внутривенного введения, для которых риск развития ОНЧ является определенным.

Таким образом, следует соблюдать особую осторожность при одновременном или последовательном применении препарата Авастин® и парентеральных бисфосфонатов.

Инвазивные стоматологические процедуры также являются дополнительным фактором риска.

Стоматологическое обследование и проведение соответствующего превентивного лечения следует рассматривать до начала терапии препаратом Авастин®. По возможности, следует избегать инвазивных стоматологических процедур пациентам, которые ранее получали или получают внутривенную терапию бисфосфонатами.

Интравитреальное применение

Препарат Авастин® не показан для интравитреального применения.

Болезни глаз

Сообщалось об отдельных случаях и группах серьезных нежелательных явлений со стороны глаз после не разрешенного интравитреального применения препарата Авастин®. Такие явления включали инфекционный эндофтальмит, интраокулярные воспаления, такие как стерильный эндофтальмит, увеит и витреит, отслойку сетчатки, разрыв пигментного эпителия сетчатки, повышение внутриглазного давления, внутриглазные кровоизлияния, такие как кровоизлияние в стекловидное тело или ретинальное кровоизлияние и кровоизлияние под конъюнктиву. Некоторые из указанных явлений привели к различной степени потери зрения, в том числе к безвозвратной слепоте.

Системные эффекты интравитреального применения

Снижение концентрации циркулирующего фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) отмечено после интравитреальной анти-VEGF терапии. Системные нежелательные явления, в том числе экстраокулярные кровоизлияния и артериальные тромбоэмболические реакции, выявлены после

интравитреальной инъекции ингибиторов VEGF, и теоретически существует риск того, что данные явления могут быть связаны с ингибированием VEGF.
Угасание функиии яичников/Фертильность (см. разделы «Беременность и лактация» и «Побочное действие»).
Авастин® может нарушать фертильность у женщин. Таким образом, перед назначением препарата Авастин® с женщинами детородного возраста необходимо обсудить методы сохранения фертильности.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние противоопухолевых препаратов на фармакокинетику бевациизумаба
По результатам популяционного фармакокинетического анализа клинически значимого влияния одновременно проводимой химиотерапии на фармакокинетику препарата Авастин® зарегистрировано не было. Не обнаружено статистически или клинически значимых различий клиренса препарата Авастин® у пациентов с монотерапией препаратом Авастин®, по сравнению с пациентами, которые получали Авастин® в комбинации с интерфероном альфа-2а или другими химиотерапевтическими препаратами (ИФЛ, 5-ФУ/ЛВ, карбоплатин/паклитаксел, капецитабин, доксорубицин или цисплатин/гемцитабин).
Влияние бевацизумаба на фармакокинетику других противоопухолевых препаратов
Результаты соответствующего исследования лекарственного взаимодействия (AVF3135g) продемонстрировали, что бевацизумаб не оказывает значительного влияния на фармакокинетику иринотекана и его активного метаболита SN38.
Результаты, полученные у пациентов с метастатическим колоректальным раком (NP18587), не продемонстрировали существенного влияния бевацизумаба ни на фармакокинетику капецитабина и его метаболитов, ни на фармакокинетику оксалиплатина (определение проводили по свободному и общему уровню платины).
Результаты исследования BO17794 не продемонстрировали существенного влияния бевацизумаба на фармакокинетику цисплатина. Ввиду высокой межиндивидуальной вариабельности и ограниченного количества изучаемых пациентов, результаты исследования BO17794 не позволяют сделать

достоверных выводов о влиянии бевацизумаба на фармакокинетику гемцитабина.
Результаты исследования BO17705 не продемонстрировали существенного влияния бевацизумаба на фармакокинетику интерферона альфа-2a.
Нестероидные противовоспалительные препараты и антикоагулянты
Применение НПВП или антикоагулянтов в комбинации с терапией препаратом Авастин®: см. раздел «Предостережения и меры предосторожности».
Комбинация бевацизумаба и сунитиниба
В двух клинических исследованиях, проводимых с участием пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком, у 7 из 19 пациентов, принимавших бевацизумаб (10 мг/кг каждые две недели) в комбинации с сунитинибом (50 мг ежедневно), были зарегистрированы случаи развития микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА).
МАГА представляет собой гемолитическое заболевание, которое может проявляться фрагментацией эритроцитов, анемией и тромбоцитопенией. Кроме того, у некоторых пациентов отмечалась артериальная гипертензия (включая гипертонический криз), повышенный уровень креатинина и неврологические нарушения. Эти симптомы были обратимы после прекращения терапии бевацизумабом и сунитинибом.
Лучевая терапия
Есть доказательства, что уровень возникновения инфекции повышен при добавлении препарата Авастин® к лучевой терапии (данный вид применения не зарегистрирован ни для одного заболевания; см. раздел «Побочное действие»).

Беременность и лактация

Беременность
Поскольку ангиогенез является критическим для развития плода, то ингибирование ангиогенеза после применения препарата Авастин® может оказать отрицательное воздействие на исход беременности. После введения кроликам было продемонстрировано, что Авастин® является эмбриотоксическим и тератогенным (см. раздел «Данные доклинических исследований»). Поскольку IgG проникает через плацентарный барьер, можно допустить, что Авастин® ингибирует ангиогенез плода. В постмаркетинговом периоде наблюдались случаи аномалий развития

неродившихся детей (включая деформации конечностей, пороки сердца) у женщин, которые получали лечение бевацизумабом в режиме монотерапии или в комбинации с известными эмбриотоксическими химиопрепаратами (см. раздел «Побочное действие»). Препарат Авастин® противопоказан в период беременности. Женщинам детородного возраста рекомендуется применять надежные средства контрацепции во время лечения препаратом Авастин®. Учитывая особенности фармакокинетики, средства контрацепции рекомендуют использовать как минимум на протяжении 6 месяцев после получения последней дозы препарата Авастин®.

Фертильность (см. разделы «Предостережения и меры предосторожности» и «Побочное действие»).

Исследования безопасности многократных доз у животных показали, что бевацизумаб может оказать неблагоприятное воздействие на фертильность женщин (см. разделы «Фармакологические свойства», «Данные доклинических исследований»). Подисследование в программе продолжающихся клинических исследований с участием 295 женщин в пременопаузе продемонстрировало более высокую частоту возникновения новых случаев угасания функции яичников в группе бевацизумаба, чем в группе контроля. После прекращения лечения бевацизумабом функция яичников восстановилась у большинства пациенток. Долгосрочные эффекты лечения бевацизумабом на фертильность не известны.

Лактация

Не известно, проникает ли бевацизумаб в грудное молоко. Поскольку IgG матери секретируется в грудное молоко, а лекарственное средство Авастин® может нарушать рост и развитие новорожденного, женщинам следует прекратить кормление грудью на протяжении терапии препаратом Авастин® и как минимум в течение 6 месяцев после получения последней дозы препарата Авастин®.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами или механизмами не проводились. Тем не менее,

отсутствуют доказательства того, что лечение препаратом Авастин® приводит к увеличению количества нежелательных явлений, которые могли бы оказать влияние на способность управлять транспортными средствами или механизмами, или отрицательно влиять на умственную деятельность.

Побочное действие

Более 5700 пациентов с различными злокачественными новообразованиями получали лечение препаратом Авастин® в клинических исследованиях (преимущественно в комбинации с химиотерапией). Профиль безопасности данной популяции пациентов представлен ниже. Нежелательными явлениями, наиболее часто наблюдаемыми во всех клинических исследованиях, были артериальная гипертензия, повышенная утомляемость или астения, диарея, тошнота и боль в животе.
Наиболее серьезными нежелательными явлениями были следующие:
— перфорации желудочно-кишечного тракта;
— кровотечение, в том числе легочное кровотечение/кровохарканье, которое чаще встречается у пациентов с НМКРЛ;
— артериальная тромбоэмболия.
Гипертензия, протеинурия, а также слизисто-кожное и легочное кровотечение имеют дозозависимый характер.
Нежелательные реакций сгруппированы в следующие категории: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000).
Большинство из перечисленных нежелательных реакций часто наблюдаются при химиотерапии. Тем не менее, Авастин® в комбинации с химиотерапевтическими препаратами может усиливать проявления этих реакций. Примеры включают ладонно-подошвенную эритродизестезию (ладонно-подошвенный синдром) при лечении с пегилированным липосомальным доксорубицином или капецитабином, периферическую сенсорную нейропатию при лечении с паклитакселом или оксалиплатином, повреждение ногтевой пластины или алопецию при лечении в комбинации с паклитакселом.
Инфекционные и паразитарные заболевания
Часто: сепсис, абсцесс, целлюлит, инфекция.
Редко: некротизирующий фасциит.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: фебрильная нейтропения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.
Часто: анемия, лимфопения.
Нарушения со стороны иммунной системы
Частота возникновения неизвестна: повышенная чувствительность, инфузионные реакции со следующими возможными одновременными проявлениями: одышка/затрудненное дыхание, гиперемия/покраснение/сыпь, гипотензия или гипертензия, уменьшение степени насыщения кислородом, боль в груди, дрожь и тошнота/рвота.
Нарушения со стороны эндокринной системы
Очень часто: угасание функции яичников.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания
Очень часто: анорексия, гипомагниемия, гипонатриемия.
Часто: дегидратация.
Нарушения со стороны нервной системы
Очень часто: периферическая сенсорная нейропатия, извращение вкуса, головная боль, дизартрия.
Часто: инсульт, синкопе, сонливость.
Редко: синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ).
Очень редко: гипертензивная энцефалопатия.
Нарушения со стороны органа зрения
Очень часто: заболевание глаз, повышенное слезотечение.
Нарушения со стороны сердца
Часто: застойная сердечная недостаточность, суправентрикулярная тахикардия.
Нарушения со стороны сосудов
Очень часто: гипертензия.
Часто: артериальная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен, кровотечение.
Частота возникновения неизвестна: почечная тромботическая микроангиопатия, клинически проявляющаяся протеинурией.
Органы дыхания
Очень часто: одышка, носовое кровотечение, ринит, кашель.
Часто: легочная тромбоэмболия, гипоксия, одышка, носовое кровотечение, дисфония.
Частота возникновения неизвестна: перфорация носовой перегородки, легочная гипертензия.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: диарея, тошнота, рвота, боли в области живота, запор, стоматит, ректальное кровотечение.
Часто: перфорация ЖКТ, илеус, обструкция кишечника, ректовагинальный свищ (чаще всего классифицируется как тонкокишечно-влагалищный свищ), нарушение пищеварения, стоматит, прокталгия.
Частота возникновения неизвестна: желудочно-кишечное изъязвление.
Нарушения со стороны печени и желчного пузыря
Частота неизвестна: перфорация желчного пузыря.
Нарушения со стороны кожи
Очень часто: эксфолиативный дерматит, сухость кожи, изменение цвета кожи
Часто: ладонно-подошвенный синдром.
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани
Очень часто: артралгия.
Часто: мышечная слабость, миалгия, боль в спине.
Частота возникновения неизвестна: остеонекроз челюсти. В педиатрической практике при применении препарата Авастин® отмечался остеонекроз другой, не челюстной, локализации (см. «Дозирование и способ введения, особые указания по дозированию»)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей
Очень часто: протеинурия.
Часто: инфекция мочевыводящих путей.
Врожденные, семейные и генетические заболевания
У женщин, которые получали лечение бевацизумабом в режиме монотерапии или в комбинации с известными эмбриотоксическими химиопрепаратами, наблюдались случаи аномалий развития неродившихся детей (деформации конечностей; энцефалоцеле; дефекты межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток или отсутствие коронарной артерии) (см. «Беременность» и «Данные доклинических исследований»).
Общие расстройства и реакции в месте введения
Очень часто: астения, повышенная утомляемость, гипертермия, боли, воспаление слизистой оболочки.
Часто: летаргия, боль, воспаление слизистой оболочки.
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы
Часто: боль в области таза.
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований
Очень часто: потеря в весе.

Перфорация желудочно-кишечного тракта и свищи (см. раздел «Предостережения и меры предосторожности»).

Применение препарата Авастин® сопряжено с серьезными случаями перфорации желудочно-кишечного тракта. Клиническая картина данных случаев была различной по степени тяжести и варьировала от признаков свободного газа при рентгенографии брюшной полости, которые исчезали без лечения, до перфорации кишечника с абсцессом в брюшной полости и летальным исходом. В некоторых случаях наблюдали фоновое внутрибрюшное воспаление, либо в результате язвенной болезни желудка, некроза опухолей, дивертикулита, либо колита, связанного с химиотерапией.

В клинических исследованиях о перфорации желудочно-кишечного тракта сообщалось у менее 1% пациентов с неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого, до 1.3% у пациентов с метастатическим раком молочной железы, до 2% у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком или раком яичников, которые получали терапию первой линии, а также у 2.7% пациентов (включая желудочно-кишечные свищи и абсцессы) с метастатическим колоректальным раком. Случаи перфораций желудочно-кишечного тракта также наблюдали у пациентов с рецидивирующей глиобластомой. В клиническом исследовании GOG-0240 гастроинтестинальная перфорация любой степени была отмечена у 3.2% пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки, все эти пациенты ранее проходили первичное облучение органов малого таза.

Приблизительно одна третья часть серьезных случаев перфорации желудочно-кишечного тракта сопровождалась смертельным исходом, что составляет 0.2-1% всех пациентов, получавших препарат Авастин®.

В клинических испытаниях препарата Авастин® были зарегистрированы гастроинтестинальные свищи любой степени с частотой до 2% у пациентов с метастатическим колоректальным раком и раком яичника, реже у пациентов с другими видами опухолей.

В исследовании пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки частота тонкокишечно-влагалищных свищей составляла 8.3% при лечении препаратом Авастин® и 0.9% в контрольной группе. Все пациенты ранее проходили первичное облучение органов малого таза. У пациентов с тонкокишечно-влагалищными свищами может также развиться кишечная непроходимость, требующая хирургического вмешательства, в том числе наложение стомы.

Свищи других локализаций за исключением желудочно-кишечного тракта (см. раздел «Предостережения и меры предосторожности»).

При терапии препаратом Авастин® зарегистрированы случаи образования свищей, включая явления со смертельным исходом.

В исследовании пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки (GOG-0240), у 1.8% пациентов, получавших лечение препаратом Авастин® и 1.4% пациентов из контрольной группы развились влагалищные, пузырные или генитальные свищи, не связанные с желудочно-кишечным трактом.

Нечасто (от ≥0.1% до <1.0%) регистрировали случаи образования свищей других локализаций (например, пищеводно-трахеальные, бронхоплевральные, урогенитальные и билиарные). Случаи образования свищей также были зарегистрированы после выхода препарата на рынок. О случаях возникновения свищей сообщалось в различные моменты времени в ходе лечения, которые варьировали от одной недели до более одного года после начала применения препарата Авастин®, большинство случаев выявлялось в первые 6 месяцев терапии.

Кровотечение

В клинических исследованиях общая частота возникновения кровотечений 3 степени тяжести по классификации NCI-CTC по всем показаниям варьировала от 0.4% до 6.9% у пациентов, которые получали Авастин®, по сравнению с показателем от 0% до 4.5% у пациентов контрольной группы, получавшей химиотерапию.

Кровотечение, связанное с опухолью, (см. ниже) и кровотечения со стороны слизистой оболочки и кожи (например, носовое кровотечение) составляли большинство случаев кровотечений.

Кровотечения, связанные с опухолью

Обильные или массивные, и иногда со смертельным исходом, легочные кровотечения/кровохарканье наблюдались, в основном, в исследованиях с участием пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ). Также зафиксированы случаи кровотечения в центральной нервной системе (ЦНС) у пациентов с метастазами в ЦНС и у пациентов с глиобластомой.

Внутричерепные кровотечения могут возникать у больных с рецидивом глиобластомы. В исследовании AVF3708g, кровотечения в ЦНС были зарегистрированы у 2.4% (2/84) пациентов, которые получали монотерапию препаратом Авастин® (оба случая 1 степени) и у 3.8% (3/79) пациентов, которые получали Авастин® и иринотекан (степени 1, 2 и 4).

Возможные факторы риска включают гистологически подтвержденный плоскоклеточный процесс, лечение противоревматическими/противовоспалительными препаратами (НПВП), антикоагулянтами, предшествовавшую лучевую терапию, терапию препаратом Авастин®, атеросклероз в анамнезе, центральное расположение опухоли и образование каверны до или во время лечения. Единственными переменными, которые продемонстрировали статистическую корреляцию с кровотечением, были терапия препаратом Авастин® и плоскоклеточный гистологический тип опухоли.

Частота возникновения массивного кровохарканья или кровохарканья со смертельным исходом в случае НМКРЛ с гистологически подтвержденным плоскоклеточным процессом и без такового составила, соответственно, 31% и 9% (все степени) по сравнению с 5% при применении только химиотерапии.

Явления 3-5 степени тяжести наблюдались у 2.3% пациентов группы Авастин® в комбинации с химиотерапией и менее чем у 1% пациентов при лечении только химиотерапией.

Обильные или массивные легочные кровотечения/кровохарканье могут возникать внезапно, а до 2/3 серьезных случаев легочных кровотечений заканчиваются летальным исходом (см. раздел «Предостережения и меры предосторожности»).

Кровотечения из ЖКТ, в том числе ректальные кровотечения и мелену, наблюдали у онкологических пациентов и были оценены как кровотечения, связанные с опухолью. Их частота возникновения при применении препарата Авастин® в комбинации с химиотерапией повышается по сравнению с применением только химиотерапии.

Кровотечения, связанные с опухолью, также редко наблюдались при других видах и локализациях опухоли, включая кровотечения в ЦНС и продолжительную диффузную кровоточивость в результате саркомы бедра с некрозом у пациента с гепатомой со скрытыми метастазами в ЦНС.

В ретроспективном исследовательском анализе данных, полученных в 13 рандомизированных испытаниях на пациентах с опухолями различной локализации, у 3 из 91 (3.3%) пациентов с метастазами в головной мозг возникли кровотечения в ЦНС (все 4 степени тяжести) при терапии препаратом Авастин®, по сравнению с 1 случаем (5 степени) из 96 пациентов (1%), не получавших Авастин®. Среди пациентов с леченными метастазами в головной мозг, зарегистрирован 1 случай кровотечения в ЦНС 2 степени тяжести при лечении препаратом Авастин®.

Во всех клинических испытаниях препарата Авастин® слизисто-кожные кровотечения наблюдали у < 50% пациентов, получавших Авастин®. Чаще всего наблюдались носовые кровотечения 1 степени тяжести, длившиеся менее 5 минут, которые прекращались без медицинского вмешательства и не требовали изменения режима дозирования препарата Авастин®, и менее часто слабовыраженные кровотечения из слизистой оболочки полости рта или влагалища. Частота явлений, вероятно, дозозависима.

Артериальная гипертензия (см. раздел «Предостережения и меры предосторожности»).

Частота возникновения гипертензии (все степени) составила до 42.1% при приеме препарата Авастин® по сравнению с 14% в группе препарата сравнения. Частота возникновения 3 и 4 степени гипертензии варьировала от 0.4% и до 17.9%, в то время как 4 степень гипертензии (гипертонический криз) отмечена у 1.0% пациентов по сравнению с 0.2% при применении только химиотерапии.

Гипертензию, как правило, соответствующим образом контролировали с помощью антигипертензивных средств для приема внутрь, таких как ингибиторы АПФ, диуретики и блокаторы кальциевых канальцев. Гипертензия только в редких случаях приводила к прекращению лечения препаратом Авастин® или госпитализации.

Очень редко наблюдались случаи гипертензивной энцефалопатии, в том числе с летальным исходом (см. раздел «Предостережения и меры предосторожности»). Риск возникновения артериальной гипертензии при проведении терапии препаратом Авастин® не коррелировал с исходными характеристиками пациента, основным заболеванием или сопутствующей терапией.

Синдром обратимой задней лейкоэниефалопатии

О двух подтвержденных случаях СОЗЛ (0.8%) сообщалось в ходе одного клинического испытания. Симптомы обычно исчезали или состояние улучшалось в течение нескольких дней после отмены лечения, однако, у некоторых пациентов имели место некоторые неврологические остаточные явления.

Тромбоэмболия

Артериальная тромбоэмболия

Наблюдалась повышенная частота артериальной тромбоэмболии, в том числе инсульты, инфаркт миокарда, транзиторные ишемические атаки и другие артериальные тромбоэмболические явления.

Общая частота возникновения артериальных тромбоэмболических явлений при приеме препарата Авастин® варьировала до 5.9% по сравнению с 2.1% в контрольной группе, частота смертельных исходов составила 0.8% по сравнению с 0.5%. Частота инсультов (в том числе ТИА) составила до 2.3% по сравнению с 0.5%, инфаркт миокарда отмечен у 1.4% по сравнению с 0.7%.

В клиническое исследование AVF2192g были включены пациенты с метастатическим колоректальным раком, которые не были претендентами для лечения иринотеканом. В данном исследовании явления артериальной тромбоэмболии наблюдали у 11% (11/100) пациентов, получавших препарат Авастин®, и у 5.8% (6/104) в контрольной группе получения химиотерапии. В неконтролируемом клиническом исследовании (AVF3708g) у пациентов с рецидивирующей глиобластомой артериальные тромбоэмболические события наблюдались у 6.3% (5/79) пациентов, получавших лечение препаратом Авастин® в комбинации с иринотеканом в сравнении с 4.8% (4/84) пациентов, получавших монотерапию препаратом Авастин®.

Венозная тромбоэмболия (см. раздел «Предостережения и меры предосторожности»).

Явления венозной тромбоэмболии 3-5 степени тяжести наблюдались у 7.8% пациентов в группе получавших препарат Авастин® в комбинации с химиотерапией по сравнению с 4.9% пациентов, получавших химиотерапию. Пациенты, перенесшие явление венозной тромбоэмболии, могут иметь более высокий риск возникновения рецидива, если они получают терапию препаратом Авастин® и химиотерапию, по сравнению с пациентами, получающими только химиотерапию.

В клиническом исследовании у пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки (GOG-0240) венозные тромбоэмболические события 3-5 степени были отмечены у 10.6% пациентов, получавших лечение химиотерапией и бевацизумабом в сравнении с 5.4% у пациентов, получавших только химиотерапию.

Застойная сердечная недостаточность (ЗСН)

Застойная сердечная недостаточность (ЗСН) наблюдалась у больных всеми исследованными на сегодняшний день нозологиями рака, однако, преимущественно у пациентов с метастатическим раком молочной железы. Индуцированное препаратом Авастин® увеличение случаев ЗСН степени 3 или более отмечено у 3.5% пациентов с метастатическим раком молочной железы при лечении препаратом Авастин® по сравнению с 0.9% пациентов контрольной группы. В большинстве клинических исследований с

применением препарата Авастин® исключали пациентов с ЗСН II-IV степени по классификации NYHA. Следовательно, отсутствуют данные относительно риска возникновения ЗСН в этой популяции исследования.
Предварительное лечение антрациклинами и/или лучевая терапия стенки грудной клетки могут быть возможными факторами риска для развития ЗСН (см. раздел «Предостережения и меры предосторожности»).
В клинических исследованиях у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой при проведении терапии бевацизумабом и доксорубицином в кумулятивной дозе более 300 мг/м^2 наблюдалось повышение числа новых случаев ЗСН. В данном исследовании III фазы сравнивали терапию ритуксимаб/циклофосфамид/доксорубицин/винкристин/ преднизолон (R-CHOP)+бевацизумаб с терапией R-CHOP без бевацизумаба. В то время как частота возникновения ЗСН в обеих группах была выше, чем таковая, наблюдавшаяся ранее при монотерапии доксорубицином, частота была выше в группе лечения R-CHOP+бевацизумаб (16.1% в сравнении с 6.1%). По инициативе Независимого комитета по мониторингу данных набор пациентов в исследование и продолжение терапии бевацизумабом были прекращены.
Заживление ран (см. раздел «Предостережения и меры предосторожности»).
Поскольку Авастин® может отрицательно влиять на заживление ран, пациентов, которые перенесли обширное оперативное вмешательство в последние 28 дней, исключали из исследований III фазы.
Во всех клинических испытаниях метастатической карциномы толстой или прямой кишки после перенесенных обширных хирургических вмешательств за 28-60 дней до начала терапии препаратом Авастин® повышенного риска послеоперационных кровотечений или осложнений, связанных с заживлением ран, не наблюдалось. Повышение частоты послеоперационных кровотечений или осложнений, связанных с заживлением ран, в течение 60 дней после обширных хирургических вмешательств наблюдалось только у пациентов, которые получали препарат Авастин® во время операции. Частота возникновения варьировала от 10% (4/40) до 20% (3/15).
При лечении препаратом Авастин® были отмечены серьезные осложнения заживания ран, некоторые из которых привели к летальному исходу (см. раздел «Предостережения и меры предосторожности»).
В испытаниях местнорецидивирующего или метастатического рака молочной железы наблюдались осложнения, связанные с заживлением ран, 3-5 степени тяжести у 1.1% пациентов, получавших препарат Авастин®, по

сравнению с 0.9% в группах контроля.
В исследовании пациентов с рецидивирующей глиобластомой (исследование AVF3708g) частота послеоперационных осложнений, связанных с заживлением ран (расхождение краев раны после краниотомии и подтекание цереброспинальной жидкости), составила 3.6% у пациентов группы монотерапии препаратом Авастин® и 1.3% у пациентов группы Авастин® в комбинации с иринотеканом.
Протеинурия
В клинических исследованиях протеинурия наблюдалась у 0.7%-38% пациентов, получавших Авастин®.
Степень тяжести варьировала от клинически бессимптомной, преходящей, легкой протеинурии до нефротического синдрома. Протеинурия 3 степени была отмечена у 8.1% пациентов, и 4 степени (нефротический синдром) — у 1.4%. Протеинурия в клинических исследованиях с применением препарата Авастин® не сопровождалась почечной дисфункцией и редко требовала продолжительной отмены препарата.
Риск развития протеинурии повышен у пациентов с артериальной гипертензией в анамнезе, если они получают лечение препаратом Авастин®. Имеются данные, демонстрирующие возможность наличия связи между протеинурией 1 степени и дозой препарата Авастин®. Анализ на протеинурию рекомендуется проводить до начала терапии препаратом Авастин®. В большинстве клинических исследований уровни белков в моче ≥ 2 г/24 ч приводили к временному прекращению применения препарата Авастин® до их восстановления до уровня <2 г/24 ч.
Повышенная чувствителъность/инфузионные реакции (см. раздел «Предостережения и меры предосторожности»).
В некоторых клинических исследованиях сообщалось о более частом развитии анафилактических реакций и реакций анафилактоидного типа у пациентов, получавших Авастин® в комбинации с химиотерапией, по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. В некоторых клинических исследованиях частота данных реакций соответствует категории «часто» (до 5% у пациентов, получавших бевацизумаб).
Угасание функции яичников/Фертильность (см. разделы «Предостережения и меры предосторожности» и «Беременность и лактация»).
Частоту возникновения новых случаев угасания функции яичников (определяемого как отсутствие менструаций в течение трех месяцев и более, уровни ФСГ≥30 млЕ/мл и отрицательный тест на беременность с

определением β-ХГЧ в сыворотке) оценивали в подисследовании в программе продолжающихся клинических исследований с участием 295 женщин в пременопаузе. О новых случаях недостаточности функции яичников сообщали чаще у пациенток, получавших бевацизумаб, чем в контрольной группе (39% в сравнении с 2.6%). После прекращения лечения бевацизумабом функция яичников восстановилась у большинства пациенток. Отдаленные результаты влияния бевацизумаба на фертильность неизвестны.

Инфекции

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование препарата Авастин®, применяемого в сочетании с химиотерапией и лучевой терапией (данный способ применения не зарегистрирован ни для одного заболевания) показало, что добавление препарата Авастин® увеличило уровень любых инфекций любой степени и степени 3-5 в сравнении с лечением только химиотерапией или лучевой терапией.

Остеонекроз челюсти (см. раздел «Предостережения и меры предосторожности»).

Случаи развития остеонекроза челюсти были зарегистрированы у пациентов, получавших Авастин®, большинство из которых имели установленные факторы риска развития остеонекроза челюсти, в частности внутривенное применение бисфосфонатов в анамнезе и/или стоматологические заболевания, требующие инвазивных стоматологических процедур.

Пациенты пожилого возраста

В рандомизированных клинических исследованиях риск возникновения явлений артериальной тромбоэмболии, таких как инсульт, транзиторная ишемическая атака и инфаркт миокарда, был выше у пациентов, получавших Авастин®, в возрасте старше 65 лет, чем у таковых младше 65 лет (см. разделы «Предостережения и меры предосторожности», «Побочное действие» и «Тромбоэмболия»).

Другими реакциями с более высокой частотой возникновения у пациентов старше 65 лет были лейкопения 3-4 степени и тромбоцитопения, а также нейтропения всех степеней, диарея, тошнота, головная боль и утомляемость.

Изменения лабораторных показателей

Во время терапии препаратом Авастин® могут возникнуть протеинурия и снижение количества нейтрофилов и лейкоцитов.

Во всех клинических исследованиях наблюдали следующие нарушения в лабораторных показателях 3 и 4 степени тяжести с повышением (≥2%) частоты возникновения у пациентов, которые получали препарат Авастин® в

комбинации с химиотерапией, по сравнению с группой контроля: гипергликемия, снижение гемоглобина, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипонатриемия, увеличение содержания щелочной фосфатазы в сыворотке, снижение числа тромбоцитов, увеличение протромбинового времени и увеличение международного нормализованного отношения (МНО). Клинические исследования продемонстрировали, что применение препарата Авастин® сопряжено с транзиторным повышением сывороточного креатинина (в 1.5-1.9 раза по сравнению с первоначальными значениями), сопровождающееся протеинурией и без нее. Наблюдаемое увеличение уровня креатинина сыворотки во время лечения препаратом Авастин® не было связано с увеличением числа клинической манифестации почечной недостаточности.

Передозировка

Максимальная доза (20 мг/кг массы тела в/в), исследованная у человека, у некоторых пациентов вызывала мигрень тяжелой степени.

Фармакологические свойства

Механизм действия и фармакодинамика

Авастин® ингибирует связывание ФРЭС (VEGF) с его рецепторами Flt-1 (рецептор ФРЭС-1) и KDR (рецептор ФРЭС-2) на поверхности эндотелиальных клеток. Нейтрализация биологической активности ФРЭС снижает васкуляризацию опухоли, тем самым ингибируя рост опухоли.

Авастин® является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом (IgGl kappa), которое селективно связывается с человеческим фактором роста эндотелия сосудов (ФРЭС) и ингибирует его биологическую активность. Бевацизумаб содержит человеческие последовательности с участками связывания антигена гуманизированного антитела мыши, который связывается с ФРЭС. Бевацизумаб получают по технологии рекомбинантной ДНК в системе для экспрессии клеток яичников китайского хомячка в питательной среде, содержащей антибиотик гентамицин. Последующий процесс очистки включает инактивацию специфического вируса и этапы удаления примесей. Гентамицин обнаруживается в конечном продукте в концентрации 0.35 ppm. Бевацизумаб состоит из 214 аминокислот и имеет

молекулярную массу около 149000 дальтон.
Применение бевацизумаба или его исходного антитела мыши на ксенотрансплантантных опухолевых моделях у «бестимусных мышей» привело к экстенсивной противоопухолевой активности при различных опухолях человека, в том числе при раке толстой кишки, молочной железы, поджелудочной и предстательной железы. Метастатическое прогрессирование заболевания было ингибировано, а микрососудистая проницаемость снижена.
Клиническая эффективность
Метастатический колоректальный рак
Комбинированные схемы терапии с препаратом Авастин®, терапия первой линии (общие сведения)
В четырех рандомизированных, с активным контролем, клинических исследованиях изучали эффективность и безопасность рекомендованной дозы препарата Авастин® (5 мг/кг массы тела каждые 2 недели) в комбинации с химиотерапией первой линии на основе 5-ФУ при лечении метастатической карциномы толстой или прямой кишки. Авастин® комбинировали со следующими режимами химиотерапии:
— AVF2107g: Болюс иринотекан/5-ФУ/ЛВ (режим лечения IFL) один раз в неделю в течение 4 недель в общей сложности в каждом 6-недельном цикле лечения (режим Saltz) (n=402).
— AVF0780g: Комбинация с болюсом 5-ФУ/ЛВ в течение 6 недель в общей сложности в каждом 8-недельном цикле лечения (режим Roswell Park) (n=35).
— AVF2192g: Комбинация с болюсом 5-ФУ/ЛВ в течение 6 недель в общей сложности в каждом 8-недельном цикле лечения (режим Roswell Park) у пациентов, которые не являются оптимальными кандидатами для получения терапии первой линии иринотеканом (n=104).
— NO16966: Авастин® 7.5 мг/кг массы тела каждые 3 недели в комбинации с капецитабином для приема внутрь и оксалиплатином для внутривенного введения (XELOX) или Авастин® 5 мг/кг каждые 2 недели в комбинации с лейковорином и 5-фторурацилом болюсно, а затем инфузионно, и оксалиплатином в/в (FOLFOX-4).
Комбинированная терапия препаратом Авастин®, терапия второй линии (общие сведения)
Было проведено 2 исследования влияния препарата Авастин® на метастатический колоректальный рак: терапия второй линии без

предшествующей терапии препаратом Авастин® (E3200) и терапия второй линии с предшествующей терапией препаратом Авастин® после прогрессирования при применении терапии первой линии (ML18147). В данных исследованиях препарат Авастин® применялся в комбинации с FOLFOX-4 (FU/LV/оксалиплатин) либо фторпиримидином/иринотеканом и фторпирмидином/оксалиплатином в следующих режимах дозирования:
— E3200: Авастин® 10 мг/кг массы тела каждые 2 недели в комбинации с лейковорином и 5-фторурацилом болюсно, а затем инфузионно, и оксалиплатином в/в (FOLFOX-4).
— ML18147: Авастин® 5.0 мг/кг массы тела каждые 2 недели либо Авастин® 7.5 мг/кг массы тела каждые 3 недели в комбинации с фторпирмидином/иринотеканом и фторпирмидином/оксалиплатином для пациентов с прогрессированием заболевания после терапии первой линии препаратом Авастин® в комбинации с химиотерапией оксалиплатином или иринотеканом. Применение режимов с иринотеканом либо оксалиплатином было изменено в зависимости от применения оксалиплатина либо иринотекана в первой линии.
Детали исследования:
AVF2107g: В данном рандомизированном, двойном слепом, клиническом исследовании III фазы с активным контролем оценивали Авастин® в комбинации с IFL в качестве терапии первой линии метастатической карциномы толстой или прямой кишки. После рандомизации 813 пациентов получили IFL+плацебо (группа 1) или IFL+Авастин® (5 мг/кг каждые 2 недели, группа 2) (Таблица 1). Третья группа пациентов получала 5-ФУ/ЛВ (болюс)+Авастин® (группа 3).
Набор пациентов в группу 3, согласно протоколу исследования, был прекращен после подтверждения безопасности комбинации Авастин® с режимом IFL и признания профиля безопасности приемлемым.
Первичным параметром эффективности в данном исследовании была общая выживаемость. Добавление препарата Авастин® к IFL существенно увеличило общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования заболевания и суммарную эффективность терапии (подробные сведения представлены в Таблице 1). На момент окончания сбора данных было зарегистрировано 399 случаев со смертельным исходом у пациентов, рандомизированных в группу 1 (n=225) и группу 2 (n=174). Полученная медиана выживаемости статистически существенно увеличилась с 15.6 месяцев в группе IFL+плацебо до 20.3 месяцев в группе IFL+Авастин®

(p=0.00004). Это представляет собой, в соответствии с регрессионным анализом Кокса, снижение риска смертности на 34%. Схожее повышение было зарегистрировано по показателям продолжительности выживаемости без прогрессирования заболевания (6.2 в сравнении с 10.6 месяца, p<0.00001), уровня ответа (34.8% в сравнении с 44.8%, p=0.0036) и продолжительности ответа (7.1 в сравнении с 10.4 месяцев). Клиническое преимущество препарата Авастин®, определяемого по продолжительности выживаемости, продолжительности выживаемости без прогрессирования заболевания и объективного ответа, наблюдали во всех предварительно заданных подгруппах пациентов, определенных по возрасту, полу, общему состоянию, расположению первичной опухоли, количеству пораженных органов и продолжительности метастатического заболевания.

AVF2192g: В данном рандомизированном, двойном слепом клиническом исследовании II фазы с активным контролем препарат Авастин® изучали в комбинации с 5-ФУ/ЛВ в качестве терапии первой линии метастатического колоректального рака у пациентов, которые не являлись оптимальными кандидатами для терапии первой линии иринотеканом. После рандомизации 105 пациентов получали 5-ФУ/ЛВ+плацебо и 104 пациентов получали 5-ФУ/ЛВ+Авастин® (5 мг/кг каждые 2 недели). Пациентов лечили до прогрессирования заболевания. Добавление препарата Авастин® (5 мг/кг каждые 2 недели) к 5-ФУ/ЛВ привело к более высокой частоте объективного ответа и существенно более продолжительной выживаемости без прогрессирования заболевания, чем при получении только одной химиотерапии по схеме 5-ФУ/ЛВ. Продолжительность выживаемости также была несколько больше.

AVF0780g: В данном рандомизированном, открытом клиническом исследовании II фазы с активным контролем препарат Авастин® изучали в комбинации с 5-ФУ/ЛВ в качестве терапии первой линии метастатического колоректального рака. После рандомизации 71 пациент получал болюс 5-ФУ/ЛВ или 5-ФУ/ЛВ+Авастин® (5 мг/кг каждые 2 недели). Третья группа, состоящая из 33 пациентов, получала болюс 5-ФУ/ЛВ+Авастин® (10 мг/кг каждые 2 недели). Пациенты получали лечение до прогрессирования заболевания. Основными конечными точками исследования были частота объективного ответа и выживаемость без прогрессирования заболевания. Добавление препарата Авастин® (5 мг/кг каждые 2 недели) к 5-ФУ/ЛВ привело к более высокой частоте объективного ответа и существенно более

продолжительной выживаемости без прогрессирования заболевания, чем при получении только одной химиотерапии с помощью 5-ФУ/ЛВ. Продолжительность выживаемости также была немного большей. Более низкая эффективность в группе дозы 10 мг/кг, чем в группе 5 мг/кг, остается непонятной. Комбинация Авастин® 10мг/кг+5-ФУ/ЛВ не отличалась существенно от применения только 5-ФУ/ЛВ.

NO16966: Представляло собой рандомизированное, двойное слепое (для бевацизумаба) клиническое исследование III фазы, в котором изучали препарат Авастин® 7.5 мг/кг, назначавшийся в комбинации с капецитабином для приема внутрь и оксалиплатином для внутривенного введения (XELOX) каждые 3 недели. Альтернативно, препарат Авастин® в дозе 5 мг/кг назначали в комбинации с лейковорином и 5-фторурацилом болюсно, после чего следовала инфузия 5-фторурацила с внутривенным введением оксалиплатина (FOLFOX-4) каждые 2 недели. Исследование состояло из двух частей: первоначальная демаскированная часть с двумя группами лечения (Часть I), в которой пациенты были рандомизированы на две разные группы лечения (XELOX и FOLFOX-4), и последующая часть факторного плана по схеме 2×2 с 4 группами лечения (Часть II), во время которой пациенты были рандомизированы на 4 группы лечения (XELOX+плацебо, FOLFOX-4+плацебо, XELOX+Авастин®, FOLFOX- 4+Авастин®). В Части II распределение в группы лечения было двойным слепым относительно препарата Авастин®.

В целом, приблизительно 350 пациентов было рандомизировано в каждую из 4 групп лечения во время Части II исследования.

Первичным параметром эффективности в исследовании была продолжительность выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП). Исследование преследовало 2 основные цели: продемонстрировать, что XELOX не хуже, чем FOLFOX-4, и что препарат Авастин® в комбинации с химиотерапией FOLFOX-4 или XELOX был лучше, чем только химиотерапия. При общем сравнении пациентов, которые соответствовали требованиям протокола, было выявлено, что группа XELOX не хуже, чем группа FOLFOX-4 относительно выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости.

ECOG E3200: Представляло собой рандомизированное, контролируемое, открытое исследование III фазы, в котором изучали Авастин® 10 мг/кг в

качестве монотерапии или в комбинации с лейковорином и 5-фторурацилом болюсно, после чего следовала инфузия 5-фторурацила с внутривенным введением оксалиплатина (FOLFOX-4), применявшихся в течение 2-недельной схемы лечения у ранее получавших лечение пациентов (вторая линия) с распространенным колоректальным раком. В группах получения химиотерапии в режиме FOLFOX-4 использовали одни и те же дозы и режимы лечения, указанные в Таблице 2 для исследования NO16966.
Первичной конечной точкой в данном исследовании была общая выживаемость, определенная как период времени от момента рандомизации до летального исхода в результате любой причины. Было рандомизировано 829 пациентов (292 в FOLFOX-4 группу, 293 в группу Авастин®+FOLFOX-4 и 244 в группу монотерапии препаратом Авастин®). Добавление препарата Авастин® к FOLFOX-4 привело к статистически существенному продлению общей выживаемости. Также наблюдали статистически значимые улучшения в показателях выживаемости без прогрессирования заболевания и частоты объективного ответа.

В исследовании E3200 не наблюдалось существенных различий в общей выживаемости пациентов, получавших монотерапию препаратом Авастин® (досрочное прекращение лечения), по сравнению с таковыми, которые получали лечение по схеме FOLFOX-4. Выживаемость без прогрессирования заболевания и частота объективного ответа в группе монотерапии препаратом Авастин® уступали таковым в группе FOLFOX (медиана ВБП 2.5 месяцев в сравнении с 4.5 месяцев; ОР 3.3% в сравнении с 8.6%).
ML18147: В рандомизированном открытом контролируемом исследовании фазы III сравнивались Авастин® 5.0 мг/кг каждые 2 недели или 7.5 мг/кг каждые 3 недели в комбинации с химиотерапией фторпиримидином и отдельно химиотерапия фторпиримидином у пациентов с метастатическим колоректальным раком с прогрессированием после терапии первой линии препаратом Авастин® плюс химиотерапия. Пациенты с гистологически подтвержденным мКРР и прогрессированием заболевания были рандомизированы 1:1 в течение 3 месяцев после прерывания терапии первой линии препаратом Авастин® для получения химиотерапии фторпиримидином/оксалиплатином или фторпиримидином/иринотеканом с препаратом Авастин® либо без него (химиотерапия изменялась в зависимости от химиотерапии первой линии). Режимы химиотерапии оксалиплатином/фторпиримидином либо иринотеканом/фторпиримидином

варьировали в зависимости от локальных предпочтений и включали: облегченный режим FOLFIRI, XELIRI, LV5FU2 CPT11 (режимы Douillard), FOLFOX-6, XELOX, FOLFOX-4, FUFOX, облегченный FOLFOX-4, AIO-IRI, CAPRI, FOLFIRI3, Nordic FLIRI, CAPOX, mFOLFOX-4, mFOLFOX-7, Nordic FLOX.

Лечение проводилось вплоть до прогрессирования заболевания либо до достижения недопустимой токсичности. Основным критерием эффективности была общая выживаемость, определенная как время от рандомизации до смерти по любой причине. В общей сложности было рандомизировано 820 пациентов. Добавление препарата Авастин® к химиотерапии фторпиримидином привело к статистически значимому увеличению выживаемости пациентов с мКРР с прогрессированием после режима первой линии с препаратом Авастин® (ITT=819) (см. Таблицу 5).

Результаты эффективности были согласованы с результатами для общей популяции.

Метастатический рак молочной железы

ECOG 2100: Исследование E2100 представляло собой открытое, рандомизированное, многоцентровое испытание с активным контролем, в котором оценивали Авастин® в комбинации с паклитакселом для лечения местно-распространенного или метастатического HER2-отрицательного рака молочной железы у пациенток, которые ранее не получали химиотерапию при местно-распространенном или метастатическом заболевании. Была разрешена предварительная гормональная терапия для лечения метастатического заболевания. Адъювантная терапия таксанами была разрешена только в том случае, если она была завершена не менее чем за 12 месяцев до начала исследования.

Пациентки были рандомизированы на получение либо монотерапии паклитакселом (90 мг/м^2 внутривенно в течение более 1 часа один раз в неделю на протяжении трех из четырех недель), либо комбинации паклитаксела с препаратом Авастин® (10 мг/кг массы тела каждые две недели). Лечение исследуемым препаратом продолжали до прогрессирования заболевания. Пациентки, которые преждевременно завершили получение химиотерапии, продолжали лечение препаратом Авастин® в качестве монотерапии до прогрессирования заболевания. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП), оцененная исследователем. Также

провели независимую оценку первичной конечной точки.
65% пациенток получали адъювантную химиотерапию (в том числе 19% с использованием таксанов и 49% — антрациклинов). Характеристики пациенток были схожими в двух группах исследования.

Распространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ)
В исследовании BO17704 изучали безопасность и эффективность препарата Авастин® в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины во время терапии первой линии пациентов с НМКРЛ, за исключением преобладающего плоскоклеточного гистологического типа.
Исследование BO17704 было рандомизированным, двойным слепым испытанием III фазы, в котором изучали Авастин® в комбинации с цисплатином и гемцитабином в сравнении с плацебо, цисплатином и гемцитабином у пациентов с местно распространенным, метастатистическим или рецидивирующим неплоскоклеточным НМКРЛ, ранее не получившие химиотерапию. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП); вторичной конечной точкой для данного исследования была продолжительность общей выживаемости.
Пациенты были рандомизированы либо на получение химиотерапии на основе препаратов платины (цисплатин 80 мг/м^2 в/в инфузия в День 1 и гемцитабин 1250 мг/м^2 в/в инфузия в Дни 1 и 8 каждого 3-недельного цикла) вплоть до 6 циклов (ЦГ) с плацебо, либо на получение химиотерапии ЦГ с препаратом Авастин® 7.5 или 15 мг/кг в/в инфузия в День 1 каждого 3-недельного цикла. В группах лечения препаратом Авастин® пациенты могли получать Авастин® в качестве монотерапии каждые 3 недели до прогрессирования заболевания или до возникновения неприемлемых побочных эффектов. Результаты исследования показывают, что 94% (277/296) пациентов, подходивших для участия в исследовании, продолжали получать монотерапию бевацизумабом во время 7 цикла. Большая часть пациентов (приблизительно 62%) продолжала получать различные виды противоопухолевого лечения, не указанные в протоколе, которые могли оказывать влияние на выживаемость.

Пациенты с измеряемыми опухолями на исходном уровне.
Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак

BO17705

Исследование BO17705 представляло собой многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование III фазы, проводимое для оценки эффективности и безопасности препарата Авастин® в комбинации с интерфероном (IFN) альфа-2a в сравнении с монотерапией IFN альфа-2a в качестве терапии первой линии при метастатическом почечно-клеточном раке (мПКР). У 649 рандомизированных пациентов (641 завершили лечение) с мПКР было зафиксировано общее состояние по Карнофски (ОСК) ≥70%, отсутствие метастазов в ЦНС и соответствующая функция органа. Как IFN альфа-2a (три раза в неделю в рекомендуемой дозе 9 млн. ME) плюс Авастин® (10 мг/кг каждые 2 недели), так и плацебо и IFN альфа-2a вводили до прогрессирования заболевания. Пациенты были стратифицированы в зависимости от страны и показателя Мотцера. Было продемонстрировано, что группы лечения были хорошо сбалансированы по прогностическим факторам.

Первичной конечной точкой исследования была ОВ. Одной из вторичных конечных точек была ВБП. Добавление препарата Авастин® к IFN альфа-2a улучшило как ВБП, так и частоту объективного ответа опухоли. Эти результаты были подтверждены независимым рентгенологическим обследованием. Тем не менее, улучшение показателя первичной конечной точки, ОВ, к 2-ум месяцам не было существенным (ОР=0.91). Невозможность достижения статистически значимого результата ОВ можно объяснить применением новых терапевтических воздействий второй линии, которые стали доступны только в ходе исследования, и смещением результата за счет пациентов группы контроля, которые перешли на применение препарата Авастин® после расслепления в связи с анализом ВБП (13 пациентов). Большая часть пациентов (приблизительно 63% ИФН/плацебо, 55% Авастин®/ИФН) получала различное противоопухолевое лечение вне протокола, включающее применение противоопухолевых средств. В Таблице 8 представлены результаты эффективности.

* ННК — независимый наблюдательный комитет.

Исследовательская многофакторная регрессионная модель Кокса продемонстрировала, что следующие прогностические факторы были в значительной степени связаны с выживаемостью, независимо от лечения: пол, содержание лейкоцитов, содержание тромбоцитов, снижение массы тела в течение 6 месяцев до начала исследования, количество органов с

метастазами, сумма наибольшего диаметра поражений органов-мишеней, показатель Мотцера. Статистическая корректировка данных для этих исходных факторов дала отношение рисков (ОР) лечения, равное 0.78 (95% ДИ [0.63; 0.96], p=0.0219), что указывает на выраженный эффект лечения препаратом Авастин®.

97 пациентам в группе ИФН альфа-2a+плацебо и 131 пациентам в группе ИФН альфа-2a+Авастин® снижали дозу ИФН альфа-2a с 9 млн. МЕ до 6 или 3 млн. МЕ три раза каждую неделю согласно протоколу. Как было продемонстрировано анализом подгруппы, снижение дозы не оказало влияния на эффективность комбинации препарата Авастин® и ИФН альфа-2a. Из 131 пациента в группе ИФН альфа-2a+Авастин®, которым дозу ИФН альфа-2a снижали до 6 или 3 млн МЕ, у 73%, 52% и 21% не наблюдали прогрессирования заболевания на 6, 12 и 18 месяцах, соответственно, по сравнению с 61%, 43% и 17% от общего количества пациентов, которые получали Авастин®+ИФН альфа-2a.

AVF2938: Представляло собой рандомизированное, двойное слепое клиническое исследование II фазы, в котором оценивали препарат Авастин® 10 мг/кг каждые две недели и ту же дозу препарата Авастин® в комбинации с эрлотинибом 150 мг каждый день у пациентов с метастатическим ПКР. В целом 104 пациента были рандомизированы для лечения в данном исследовании: 53 для лечения препаратом Авастин® 10 мг/кг каждые 2 недели плюс плацебо и 51 для лечения препаратом Авастин® 10 мг/кг каждые 2 недели плюс эрлотиниб 150 мг ежедневно. Анализ первичной конечной точки продемонстрировал отсутствие различий между группой лечения Авастин®+плацебо и группой лечения Авастин®+эрлотиниб (медиана ВБП 8.5 в сравнении с 9.9 месяца). У семи пациентов в каждой группе лечения наблюдали объективный ответ.

Глиобластома (IV степени злокачественности по классификации ВОЗ)

AVF3708g: В открытом, многоцентровом, рандомизированном, несравнительном исследовании (AVF3708g) оценивали профиль эффективности и безопасности препарата Авастин® при лечении пациентов с глиобластомой. Пациенты с первым или вторым рецидивом после лучевой терапии (которая должна была завершиться не менее чем за 8 недель до применения препарата Авастин®) и получения темозоломида, были рандомизированы 1:1 для получения либо монотерапии препаратом Авастин® (10 мг/кг в виде внутривенной инфузии каждые 2 недели), либо

препарата Авастин® в комбинации с иринотеканом (125 мг/м^2 или для пациентов, которые одновременно получали фермент-индуцирующие противоэпилептические средства — 340 мг/м^2 в/в каждые 2 недели) до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Первичными конечными точками исследования были 6-месячная ВБП и ЧОО согласно оценке ННК. Другие конечные точки включали продолжительность ВБП, продолжительность ответа и ОВ. Результаты данного исследования приведены в Таблице 9.

Уровень объективного ответа и ВБП в течение 6 месяцев в обеих группах лечения были существенно лучше, чем исторические контроли. Медиана ОВ в группе препарата Авастин® была больше, чем в группе комбинации Авастин® и иринотекан (9.3 месяца в сравнении с 8.8 месяца).

Рак яичников

BO17707 (ICON7): В исследовании BO1777 участвовало 1528 пациенток с эпителиальным раком яичников (I или IIa стадии по классификации FIGO (только 3 степень дифференцировки или светлоклеточная гистология) или IIb-IV стадии по классификации FIGO (все степени дифференцировки и все гистологические типы)), раком фаллопиевой трубы или первичным перитонеальным раком после хирургического вмешательства (оптимальной циторедукции 2/3 и субоптимальной циторедукции 1/3) и у которых не было запланировано дополнительного хирургического вмешательства до прогрессирования заболевания.

Группа 1: Карбоплатин (AUC 6) и паклитаксел (175 мг/м^2) в течение 6 циклов.
Группа 2: Авастин® (7.5 мг/кг, каждые 3 недели) в комбинации с карбоплатином (AUC 6) и паклитакселом (175 мг/м^2) в течение 6 циклов плюс Авастин® вплоть до 18 циклов.
Первичной конечной точкой исследования была ВБП по оценке исследователя.
Результаты исследования представлены в Таблице 10.

Исследование достигло своей первичной цели — повышения ВБП. В общем анализе различие ВБП составило 2.3 месяца. В группе субоптимальной циторедукции (n=294) наблюдали четкое различие в ВБП — 16.9 в сравнении с 10.1 месяца (отношение рисков 0.67 [0.52; 0.87]). ОВ в данной подгруппе была значительно выше и составила 37.0 месяцев в сравнении с 28.8 месяца

(отношение рисков 0.56 [ДИ 0.38; 0.82]). Таким образом, положительный общий эффект наблюдали прежде всего в группе субоптимальной циторедукции.

Рецидивирующий рак яичников

AVF4095g

В ходе испытания AVF4095g 484 пациентки с платиночувствительным эпителиальным раком яичников (84%), раком фаллопиевых труб (6%) или первичным перитонеальным раком (10%) с первым рецидивом (в большинстве случаев >12 месяцев после предыдущей платиновой терапии) рандомизировали в отношении 1:1 в группы с одним из следующих типов лечения:

• Карбоплатин (ППК4, День 1) и гемцитабин (1000 мг/м^2 в Дни 1 и 8) и одновременный прием плацебо каждые 3 недели в течение от 6 до 10 циклов лечения, затем только прием плацебо до прогрессирования заболевания или проявления неприемлемой токсичности.

• Карбоплатин (ППК4, День 1) и гемцитабин (1000 мг/м^2 в Дни 1 и 8) и одновременный прием препарата Авастин® (15 мг/кг в день 1) один раз от 6 до 10 циклов лечения, затем прием только препарата Авастин® до прогрессирования заболевания или проявления неприемлемой токсичности. Первичной конечной точкой являлась ВБП на основании оценки исследователя с использованием критериев RECIST. Дополнительные конечные точки включали объективный ответ, длительность ответа, общую выживаемость и безопасность. Также выполнена независимая оценка первичной конечной точки.

Результаты данного испытания приведены в Таблице 11.

GOG-0213

GOG-0213 — открытое рандомизированное контролируемое исследование в фазе III по оценке безопасности и эффективности препарата Авастин® при лечении пациентов с чувствительной к препаратам платины рецидивирующей эпителиальной карциномой яичников, маточных труб или первичной перитонеальной карциномой без предыдущей противорецидивной химиотерапии. В исследование были включены, в основном, пациенты, для которых не предусматривалось оперативное лечение и у которых после предшествующей химиотерапии, по меньшей мере, в течение шести месяцев не отмечалось прогрессирования заболевания. Критериев исключения

относительно предшествующего антиангиогенного лечения в рамках терапии первой линии не было. В ходе исследования проводилась оценка эффективности включения препарата Авастин® в лечение, основанное на комбинации из карбоплатина и паклитаксела, а также дальнейшего лечения препаратом Авастин® в качестве монотерапии в сравнении с лечением только комбинацией из карбоплатина и паклитаксела.
В целом, было отобрано 673 пациента, которые были разбиты на две равные по количеству группы лечения:

Группа CP: карбоплатин (AUC5) и паклитаксел (175 мг/м^2 в/в в течение 3 часов) раз в 3 недели, продолжительность 6-8 курсов.

Группа CPB: карбоплатин (AUC5) и паклитаксел (175 мг/м^2 в/в в течение 3 часов) и дополнительно Авастин® (15 мг/кг) раз в 3 недели, продолжительность 6-8 курсов, с последующей монотерапией препаратом Авастин® (15 мг/кг раз в 3 недели) до прогрессирования заболевания или появления неприемлемой токсичности.
Первой конечной точкой эффективности была общая выживаемость (ОВ). Самой важной второй конечной точкой эффективности была выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП). Было проведено исследование частоты объективного ответа (ЧОО). Результаты представлены в таблице 12.

Лечение 15 мг/кг препаратом Авастин® раз в 3 недели в сочетании с химиотерапией (карбоплатин и паклитаксел) в течение 6-8 курсов лечения с последующим лечением препаратом Авастин® в качестве монотерапии приводило к клинически значимому и статистически существенному улучшению показателя ОВ в сравнении с лечением только карбоплатином и паклитакселом.
MO22224 (AURELIA)
Исследование MO22224 оценивало эффективность и безопасность применения бевацизумаба в комбинации с химиотерапией при платино-резистентном рецидивирующем раке яичников.
Данное исследование было разработано как открытое, рандомизированное, двухгрупповое исследование фазы III для оценки применения бевацизумаба с химиотерапией (CT+BV) в сравнении с только химиотерапией (CT).
Всего в исследование была зачислена 361 пациентка, которых лечили либо только химиотерапией (паклитаксел, топотекан или пегилированный липосомальный доксорубицин [PLD]), либо химиотерапией в сочетании с

бевацизумабом до прогрессии заболевания или проявления недопустимой токсичности:

• Группа CT (только химиотерапия):

— Паклитаксел 80 мг/м^2 одночасовой в/в инфузией в Дни 1,8, 15 и 22 каждые 4 недели.

— Топотекан 4 мг/м^2 30-минутной в/в инфузией в Дни 1, 8 и 15 каждые 4 недели. Либо доза 1.25 мг/м^2 может быть введена в течение 30 минут в Дни 1-5 раз каждые три недели.

— PLD 40 мг/м^2 в/в инфузией со скоростью инфузии 1 мг/мин в День 1 каждые 4 недели. После Цикла 1 лекарственное средство может вводиться в виде одночасовой в/в инфузии.

• Группа CT+BV (химиотерапия плюс бевацизумаб):

— Выбранная химиотерапия применялась с бевацизумабом 10 мг/кг в/в раз в 2 недели (или бевацизумаб 15 мг/кг раз в 3 недели при использовании в комбинации с топотеканом 1.25 мг/м^2 в Дни 1-5 каждые 3 недели).

В исследование включались пациентки с раком яичников, у которых наблюдалась прогрессирование заболевания в течение 6 месяцев после первой терапии препаратами платины и которые получили ранее не более двух курсов химиотерапии. 92.5% пациенток ранее не получали лечение антиангиогенными агентами.

Первичной конечной точкой являлась выживаемость без прогрессии заболевания, вторичные конечные точки включали частоту объективного ответа и общую выживаемость. Результаты исследования представлены в Таблице 13. Всего 115 пациенток получали лечение паклитакселом (55 CT с медианой 4 [3-6] цикла; 60 CT+BV с медианой 6 [4-8] циклов), 120 пациентов — топотеканом (63 CT с медианой 3 [2-5] цикла, 57 CT+BV с медианой 6 [4-8] циклов) и 126 пациентов — PLD (64 CT с медианой 3 [2-6] цикла, 62 CT+BV с медианой 4 [3-6] цикла).

Рак шейки матки

GOG-0240

Рандомизированное, четырехгрупповое, мультицентровое исследование фазы III GOG-0240 оценивало эффективность и безопасность бевацизумаба в сочетании с химиотерапией (паклитакселом и цисплатином или паклитакселом и топотеканом) при лечении пациенток с персистирующим,

рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки.
Всего были рандомизированы 452 пациентки.
Бевацизумаб или плацебо вводились раз в 3 недели до прогрессирования заболевания или проявления недопустимой токсичности в комбинации с:

• паклитакселом 135 мг/м^2 в/в в течение 24 часов в День 1 и цисплатином 50 мг/м^2 в/в в День 2 совместно с бевацизумабом 15 мг/кг в/в или плацебо в День 2, или

• паклитакселом 175 мг/м^2 в/в в течение 3 часов в День 1 и цисплатином 50 мг/м^2 в/в в День 2 совместно с бевацизумабом 15 мг/кг в/в или плацебо в День 2, или

• паклитакселом 175 мг/м^2 в/в в течение 3 часов в День 1 и цисплатином 50 мг/м^2 в/в в День 1 совместно с бевацизумабом 15 мг/кг в/в или плацебо в День 1, или

• паклитакселом 175 мг/м^2 в/в в течение 3 часов в День 1 и топотеканом 0.75 мг/м^2 в/в в течение 30 минут в Дни 1-3 совместно с бевацизумабом 15 мг/кг в/в или плацебо в День 1. Участвующие пациентки имели персистентную, рецидивирующую или метастатическую плоскоклеточную карциному, железисто-плоскоклеточную карциному или аденокарциному шейки матки, неподдающуюся оперативному хирургическому лечению и/или лучевой терапии.
Первичным критерием эффективности была ОВ.
Общая выживаемость составила 12.9 месяцев в группе химиотерапии ($n=225$) в сравнении с 16.8 месяцев в группе химиотерапия+бевацизумаб ($n=227$) (Анализ Каплан-Мейера; относительный риск: 0.74 [0.58, 0.94]; p=0.0132 [логранговый тест {стратифицированный}]).
Дети и подростки
Добавление препарата Авастин® к стандартной терапии в клинических исследованиях II фазы не показало клинической пользы у пациентов детского возраста с глиомой высокой степени злокачественности и у пациентов детского возраста с метастатической рабдомиосаркомой или нерабдомиосаркомной саркомой мягких тканей.

Фармакокинетика

Фармакокинетика бевацизумаба изучалась у пациентов с различными солидными опухолями. Изучаемые дозы составляли 0.1-10 мг/кг каждую

неделю в I фазе; 3-20 мг/кг каждые 2 недели (1 раз в 2 недели) или каждые три недели (1 раз в 3 недели) во II фазе; 5 мг/кг (1 раз в 2 недели) или 15 мг/кг 1 раз в 3 недели в III фазе. Во всех клинических исследованиях бевацизумаб вводили в виде внутривенной инфузии.

Как уже отмечалось в случае с другими антителами, фармакокинетика бевацизумаба очень хорошо описывается двухкамерной моделью. В целом, во всех клинических исследованиях бевацизумаб характеризовался низким клиренсом, ограниченным объемом распределения в центральной камере (Vc) и длительным периодом полувыведения. Это обеспечивает стабильные целевые терапевтические концентрации бевацизумаба в плазме при использовании разных режимов дозирования лекарственного средства (например, один раз каждые 2 или 3 недели).

Популяционный фармакокинетический анализ не выявил существенных различий в фармакокинетике бевацизумаба относительно возраста (отсутствует корреляция между клиренсом бевацизумаба и возрастом пациента [средний возраст составил 59 лет с 5 и 95 перцентилями в 37 и 76 лет, соответственно]).

Низкий уровень альбумина и высокая опухолевая нагрузка, как правило, указывают на степень тяжести заболевания. По сравнению со среднестатистическими пациентами со средними значениями уровня альбумина и опухолевой нагрузки, клиренс бевацизумаба был приблизительно на 30% выше у пациентов с низкими уровнями сывороточного альбумина и на 7% выше у таковых с более высокой опухолевой нагрузкой.

Всасывание

Не применимо.

Распределение

Типичное значение центрального объема распределения (Vc) составляло 2.73 л у женщин и 3.28 л у мужчин, что входит в диапазон, описанный для IgG и других моноклональных антител. Характерные значения для периферического объема распределения (Vp) составили 1.68 л у женщин и 2.35 л у мужчин, когда бевацизумаб применяли одновременно с противоопухолевыми средствами. После корректировки данных по массе тела, у мужчин было более высокое значение Vc (+20%), чем у женщин.

Метаболизм

Оценка метаболизма бевацизумаба у кроликов после однократного

внутривенного введения ^{125}I-бевацизумаба продемонстрировала, что его метаболический профиль схож с таковым природной молекулы IgG, которая не связывается с ФРЭС. На основании данных, полученных у человека, можно предположить, что бевацизумаб подвергается метаболизму и выведению схожими с эндогенным IgG. Антитела распадаются главным образом путем протеолиза во всем организме, включая эндотелиальные клетки, и их распад, в основном, не зависит от выведения почками или печенью. Связывание IgG с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) защищает его от распада, тем самым обеспечивая длительный период полувыведения.

Выведение

Фармакокинетика бевацизумаба является линейной в диапазоне доз от 1.5 до 10 мг/кг/неделю. Клиренс составил в среднем 0.188 л/сутки у женщин и 0.220 л/сутки у мужчин. После корректировки дозы по массе тела у мужчин клиренс бевацизумаба стал выше на 17%, чем у женщин. Согласно двухкамерной модели период полувыведения составляет 18 дней для среднестатистической женщины и 20 дней для среднестатистического мужчины.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Была проанализирована популяционная фармакокинетика бевацизумаба для оценки влияния демографических характеристик. Не было продемонстрировано существенного различия в фармакокинетике бевацизумаба в зависимости от возраста.

Дети и подростки

Фармакокинетику бевацизумаба оценивали у 152 пациентов из 4 клинических исследований с использованием популяционной фармакокинетической модели (возраст пациентов: 7 месяцев — 21 год; масса тела: 5.9 — 125 кг). Результаты изучения фармакокинетики показали, что клиренс и объем распределения бевацизумаба были сопоставимы у пациентов детского возраста и взрослых пациентов при нормализации по массе тела. Возраст не оказывал влияния на значения показателей фармакокинетики бевацизумаба при поправке на массу тела.

Почечная недостаточность

Исследований с целью изучения фармакокинетики бевацизумаба у пациентов с почечной недостаточностью не проводили, поскольку бевацизумаб не метаболизируется и не экскретируется почками.

Печеночная недостаточность

Исследований с целью изучения фармакокинетики бевацизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не проводили, поскольку печень не является основным органом метаболизма или выведения бевацизумаба.

Данные доклинических исследований

Токсичность многократных доз

Развитие эпифизарной дисплазии

В исследованиях продолжительностью до 26 недель, проведенных на макаках, наблюдали развитие эпифизарной дисплазии во время терапии препаратом Авастин® у животных в фазе активного роста с открытыми зонами роста. Этот эффект наблюдали в концентрациях, которые, учитывая средние концентрации в сыворотке, были немного ниже ожидаемой клинической концентрации у человека. Поскольку препарат Авастин® применяется, с высочайшей степенью вероятности, только у взрослых пациентов с закрытыми зонами роста, то такая эпифизарная дисплазия не ожидается в клинической популяции.

Заживление ран

У кроликов наблюдали дозозависимую обратимую задержку заживления ран после применения от трех до пяти доз бевацизумаба в диапазоне от 0.5 до 10 мг/кг.

Поскольку влияние на заживление ран наблюдали у кроликов при применении доз меньших, чем рекомендуемая клиническая доза, можно предположить, что бевацизумаб мог бы также оказывать отрицательное действие на заживление ран у людей.

У макак эффекты бевацизумаба на заживление линейного разреза были крайне изменчивыми, и дозозависимого эффекта выявлено не было.

Альбумин

У самцов макак бевацизумаб, вводимый в дозах 10 мг/кг два раза в неделю или 50 мг/кг один раз в неделю в течение 26 недель, вызвал статистически значимое уменьшение уровня альбумина и соотношения альбумин/глобулин, а также повышение уровня глобулина. Эти эффекты были обратимы после прекращения применения субстанции. Поскольку значения по данным параметрам оставались в пределах нормы, то эти изменения не считались книнически значимыми.

Мутагенность и канцерогенность

Исследований по оценке канцерогенного и мутагенного потенциала препарата Авастин® не проводили.

Репродуктивная токсичность

Не проводили специальных исследований на животных для изучения эффектов препарата Авастин® на фертильность. Не наблюдали нежелательных эффектов на половые органы у самцов макак в исследованиях токсичности многократных доз продолжительностью до 26 недель. Однако, поскольку отсутствуют исследования фертильности животных, нельзя полностью исключать влияние препарата Авастин® на мужскую фертильность.

Макаки, которым вводили Авастин® в течение 13 или 26 недель, продемонстрировали ингибирование функции яичников, характеризуемое уменьшением массы яичников и/или матки и количества желтых тел, снижением эндометриальной пролиферации и ингибированием созревания фолликула. Дозы, при использовании которых наблюдали данный эффект, были в два или более раз выше прогнозируемой концентрации у людей, исходя из средней концентрации препарата в сыворотке самок макак. У кроликов применение бевацизумаба в дозе 50 мг/кг привело к существенным снижениям массы яичников и количества желтых тел. Эти изменения у макак и кроликов были обратимыми при прекращении лечения. Ингибирование ангиогенеза после применения бевацизумаба, вероятно, оказывает отрицательные эффекты на фертильность самок.

Было продемонстрировано, что препарат Авастин® оказывал эмбриотоксичное и тератогенное действие при применении у кроликов в дозах, которые были ниже тех, что вызывали материнскую токсичность. Эффекты (снижение массы тела матери и плода, увеличение резорбции у плода и повышение частоты возникновения специфических пороков развития скелетной системы) наблюдались при применении всех исследованных дозировок в пределах 10-100 мг/кг (что соответствует 1-12-кратной рекомендованной для человека дозе). Аномалии развития плода (например, в виде деформаций конечностей), которые наблюдались в постмаркетинговом периоде после экспозиции перед зачатием или в первом триместре беременности, описаны в разделе «Побочное действие».

Дополнительная информация

Несовместимость

Не отмечено несовместимости между препаратом Авастин® и поливинилхлоридными или полиолефиновыми инфузионными пакетами или системами. При разведении бевацизумаба растворами глюкозы (5%) наблюдали концентрационно зависимый профиль распада. Таким образом,

нельзя разводить препарат Авастин® растворами глюкозы, а только растворами NaCl (0.9%).

Инструкции по применению, обращению и уничтожению препарата

Раствор препарата Авастин® должен быть приготовлен медицинским работником в асептических условиях. Берут необходимое количество препарата Авастин® и разводят до необходимого вводимого объема с помощью 0.9% раствора натрия хлорида. Концентрация конечного раствора бевацизумаба должна находиться в пределах от 1.4 до 16.5 мг/мл.

Необходимо уничтожить любое неиспользованное количество концентрата, оставшегося во флаконе, т.к. в нем консерванты не содержатся. Лекарственные средства для парентерального применения перед использованием надо проверять на наличие видимых частиц и изменение цвета.

Препарат Авастин® не содержит противомикробных консервантов. Поэтому необходимо обеспечивать стерильность приготовленного раствора.

После разбавления препарата раствором NaCl (0.9%) раствор остается химически и физически стабильным в течение 48 часов при температуре от 2° до 30°С. С микробиологической точки зрения восстановленный раствор следует использовать немедленно, если только разведение не проводилось в контролируемых и валидированных асептических условиях.

После завершения лечения или истечения срока годности неиспользованный препарат следует уничтожить в соответствии с местными требованиями.

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.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре 2-8°С в защищенном от света месте.
Не замораживать.
Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.