

ІНСТРУКЦІЯ

про застосування медичного імунобіологічного препарату

АВАСТИН[®]

(AVASTIN[®])

Склад:

діюча речовина: bevacizumab;

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

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

допоміжні речовини:

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

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

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

Фармакотерапевтична група.

Інші антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла.

КОД АТХ L01X C07.

Імунологічні і біологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

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

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

Клінічна ефективність

Клінічне дослідження	Групи порівняння	Загальна виживаність, місяців (медіана)	Виживаність без прогресування, місяців (медіана)
Метастатичний колоректальний рак (МКРР) в комбінації з хіміотерапією (ХТ) на основі похідних фторпіримідину			
Перша лінія лікування МКРР*	Авастин® 5 мг/кг 1 раз на 2 тижні+IFL, n=402	20,3 (ВР 0,66, p=0,00004)	10,6 (ВР 0,54, p<0,0001)
	Плацебо+IFL, n=411	15,6	6,2
Друга лінія лікування МКРР*	Авастин® 10 мг/кг 1 раз на 2 тижні+FOLFOX4, n=293	13,0 (ВР 0,751, p=0,0012)	7,5 (ВР 0,518, p<0,0001)
	FOLFOX4, n=292	10,8	4,5
Продовження лікування бевацизумабом після першого прогресування МКРР*	Авастин®+ ХТ на основі фторпіримідину + іринотекан/оксаліплатин, n=409	11,2 (ВР 0,81, p=0,0062)	5,7 (ВР 0,68, p<0,0001)
	ХТ на основі фторпіримідину +іринотекан/оксаліплатин, n=410	9,8	4,1
Перша лінія лікування метастатичного раку молочної залози			
В комбінації паклітакселом**	Авастин® 10 мг/кг 1 раз на 2 тижні+паклітаксел, n=368	26,5 (ВР 0,869, p=0,1374)	11,4 (ВР 0,421, p<0,0001)
	Паклітаксел, n=354	24,8	5,8
В комбінації капецитабіном **	Авастин® 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні+капецитабін, n=409	(ВР 0,88, p=0,33)	8,6 (ВР 0,69, p=0,0002)
	Плацебо+капецитабін, n=206		5,7
Лікування розповсюдженого нерезектабельного, метастатичного чи рецидивуючого недрібноклітинного раку легень, за винятком переважно плоскоклітинного раку легень у комбінації з ХТ на основі похідних платини			
Перша лінія лікування*	Авастин® 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні +карбоплатин/паклітаксел, n=444	12,3 (ВР 0,80, p=0,003)	6,4 (ВР 0,65, p<0,0001)
	Карбоплатин/паклітаксел, n=434	10,3	4,8
Лікування розповсюдженого та/чи метастатичного нирково-клітинного раку			
Перша лінія лікування комбінації інтерфероном α-2а*	Авастин® 10 мг/кг 1 раз на 2 тижні+ інтерферон α-2а, n=327	23,3 (ВР 0,91, p=0,3360)	10,2 (ВР 0,63, p<0,0001)
	Плацебо+інтерферон α-2а, n=322	21,3	5,4
Лікування розповсюдженого епітеліального раку яєчників, фаллопієвої труби і первинного раку очеревини			
Перша лінія лікування терапії*	Карбоплатин/паклітаксел 6 циклів +	43,8 (ВР 0,88, p<0,0641)	14,7 (ВР 0,70, p<0,0001)

комбінації карбоплатином паклітакселом**	3	Авастин® 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні до 15 місяців/прогресування, n=623		
	6 циклів:	карбоплатин/паклітаксел+плацебо до 15 місяців, n=625	40,6	10,6
Перша лінія терапії лікування комбінації карбоплатином паклітакселом**	у	Карбоплатин/паклітаксел 6 циклів + Авастин® 7,5 мг/кг 1 раз на 3 тижні до 12 місяців/прогресування, n=764	57,4 (ВР 0,99, p=0,8910)	19,3 (ВР 0,86, p=0,0185)
	3	Карбоплатин/паклітаксел 6 циклів n=764	58,0	16,9
Лікування першого рецидиву, за умов чутливості до лікування препаратами платини**	і	Гемцитабін/карбоплатин 6-10 циклів + Авастин® 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні до прогресування, n=242	33,6 (ВР 0,952, p=0,6479)	12,4 (ВР 0,524, p<0,0001)
	до	Гемцитабін/карбоплатин 6-10 циклів + плацебо до прогресування, n=242	32,9	8,4
Лікування рецидиву, за умов нечутливості до лікування препаратами платини**	у	Паклітаксел, топотекан або пегільований ліпосомальний доксорубіцин+ Авастин® 10 мг/кг 1 раз на 2 тижні (або Авастин® 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні при комбінації з топотеканом в альтернативному дозуванні), n=179	16,6 (ВР 0,870, p=0,2711)	6,7 (ВР 0,379, p<0,0001)
	до	Паклітаксел, топотекан або пегільований ліпосомальний доксорубіцин, n=182	13,3	3,4

*Первинна кінцева точка – загальна виживаність.

**Первинна кінцева точка – виживаність без прогресування.

ВР – відносний ризик.

IFL – іринотекан, 5-фторурацил, лейковорин.

FOLFOX4 – лейковорин, 5-фторурацил, оксаліплатин.

ХТ – хіміотерапія.

мКРР – метастатичний колоректальний рак.

Фармакокінетика.

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

лінійною в діапазоні доз від 1 до 10 мг/кг.

Розподіл

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

Біотрансформація

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

Виведення

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

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

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

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

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

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

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування метастатичного колоректального раку:

- у комбінації з хіміотерапією на основі похідних фторпіримідину.

Лікування метастатичного раку молочної залози:

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

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

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

Лікування розповсюдженого та/чи метастатичного нирково-клітинного раку:

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

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

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

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

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

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

- у комбінації з паклітакселом, топотеканом або пегільованим ліпосомальним доксорубіцином у дорослих, які отримали не більше двох попередніх режимів хіміотерапії і які не отримували попередньої терапії бевацизумабом або іншими інгібіторами VEGF чи препаратами, дія яких направлена на рецептор VEGF (див. розділ «Імунологічні і біологічні властивості»).

Протипоказання.

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

Вагітність.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив протипухлинних препаратів на фармакокінетику бевацизумабу

Клінічно значна фармакокінетична взаємодія при одночасному застосуванні хіміотерапії на фармакокінетику препарату Авастин[®] не спостерігалася на основі результатів популяційного фармакокінетичного аналізу. Не спостерігалася статистично значної чи клінічно значної різниці в кліренсі препарату Авастин[®] у пацієнтів, які отримували монотерапію препаратом Авастин[®] у порівнянні з пацієнтами, які отримували Авастин[®] у комбінації з інтерфероном

альфа-2а чи іншими хіміопрепаратами (іринотекан, 5-фторурацил-лейковорин, карбоплатин/паклітаксел, капецитабін, доксорубіцин або цисплатин/гемцитабін).

Вплив бевацизумабу на фармакокінетику інших протипухлинних препаратів

Результати дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не продемонстрували суттєвого впливу бевацизумабу на фармакокінетику іринотекану і його активного метаболіту SN38.

Результати одного дослідження у пацієнтів із метастатичним колоректальним раком не продемонстрували суттєвого впливу бевацизумабу на фармакокінетику капецитабіну і його метаболітів, і на фармакокінетику оксаліплатину (визначення проводилося за вільним та загальним рівнем платини).

Результати одного дослідження у пацієнтів з раком нирки не продемонстрували суттєвого впливу бевацизумабу на фармакокінетику інтерферону альфа-2а.

Потенційний вплив бевацизумабу на фармакокінетику цисплатину і гемцитабіну досліджувався у пацієнтів з неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень. Результати дослідження не продемонстрували суттєвого впливу бевацизумабу на фармакокінетику цисплатину. У зв'язку з високою варіабельністю між пацієнтами і обмеженою кількістю пацієнтів, результати дослідження не дозволяють зробити обґрунтовані висновки щодо впливу бевацизумабу на фармакокінетику гемцитабіну.

Комбінація бевацизумабу та сунітинібу малату

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

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

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

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

Променева терапія

Безпека та ефективність одночасного застосування променевої терапії і препарату Авастин[®] не встановлені.

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

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

прогресування та/чи загального виживання, а також зі збільшенням токсичності у порівнянні з бевацизумабом плюс хіміотерапія окремо.

Особливості застосування.

Для забезпечення покращення відстежування медичних імунобіологічних препаратів торгова марка введеного лікарського засобу повинна бути чітко задокументована (або зазначена) в історії хвороби пацієнта.

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

У пацієнтів, які отримують Авастин[®], існує підвищений ризик розвитку перфорації шлунково-кишкового тракту і жовчного міхура. Внутрішньочеревний запальний процес може бути фактором ризику перфорації шлунково-кишкового тракту у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, тому необхідно проявляти обережність при лікуванні таких пацієнтів. Лікування слід повністю припинити у пацієнтів, у яких розвинулася перфорація шлунково-кишкового тракту.

Нориці (див. розділ «Побічні реакції»)

У пацієнтів, які отримують лікування препаратом Авастин[®], підвищений ризик виникнення нориць.

Лікування препаратом Авастин[®] слід відмінити у пацієнтів з трахео-езофагеальною норицею або норицею будь-якої локалізації 4-го ступеня.

Інформація щодо продовження застосування препарату Авастин[®] пацієнтам з іншими норицями обмежена.

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

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

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

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

Артеріальна гіпертензія (див. розділ «Побічні реакції»)

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

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

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

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

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

Протеїнурія (див. розділ «Побічні реакції»)

Ризик розвитку протеїнурії підвищений у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в анамнезі. Наявні дані свідчать, що протеїнурія усіх ступенів (Загальні Критерії небажаних явищ Національного Інституту Раку США, версія 3.0) може бути пов'язана з дозою. До початку і під час терапії препаратом Авастин[®] рекомендується проводити моніторинг протеїнурії. При розвитку протеїнурії 4 ступеня (нефротичний синдром) Авастин[®] необхідно відмінити.

Артеріальна тромбоемболія (див. розділ «Побічні реакції»)

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

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

При розвитку артеріальної тромбоемболії Авастин[®] необхідно відмінити.

Венозна тромбоемболія (див. розділ «Побічні реакції»)

Під час лікування препаратом Авастин[®] спостерігається підвищений ризик венозної тромбоемболії, у тому числі легеневої емболії. Лікування препаратом Авастин[®] необхідно припинити при виникненні тромбоемболії, що загрожує життю (4 ступеня), у тому числі легеневої тромбоемболії. У пацієнтів з тромбоемболією ступеня ≤ 3 слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта.

Кровотечі (див. розділ «Побічні реакції»)

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

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

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

Легенева кровотеча/кровохаркання

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

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

У клінічних дослідженнях повідомлялося про застійну серцеву недостатність. Спостерігалось як безсимптомне зниження фракції викиду лівого шлуночка, так і застійна серцева недостатність, що потребувала терапії або госпіталізації. Необхідно з обережністю призначати Авастин® пацієнтам з клінічно значним серцево-судинним захворюванням, таким як ішемічна хвороба серця або застійна серцева недостатність в анамнезі.

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

У пацієнтів дослідження AVF3694g, які отримували антрацикліни, і пацієнтів, які раніше не отримували антрацикліни, не спостерігалось підвищення частоти виникнення застійної серцевої недостатності усіх ступенів тяжкості в групі лікування за схемою антрациклін + бевацизумаб у порівнянні з монотерапією антрациклінами. Застійна серцева недостатність 3 ступеня або вище дещо частіше спостерігалася у пацієнтів, які отримували бевацизумаб у комбінації з хіміотерапією у порівнянні з пацієнтами, які отримували лише хіміотерапію. Такі ж результати відзначалися у пацієнтів в інших дослідженнях метастатичного раку молочної залози, які не отримували супутнє лікування антрациклінами.

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

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

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

При терапії препаратом Авастин® спостерігається підвищений ризик розвитку інфузійних

реакцій та реакцій підвищеної чутливості. Як і при застосуванні будь-яких гуманізованих моноклональних антитіл, під час лікування препаратом Авастин[®] рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнта. При виникненні реакцій інфузію слід припинити та призначити відповідне лікування. Застосування системної премедикації є необґрунтованим.

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

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

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

Порушення з боку органів зору

Авастин[®] не показаний для введення у скловидне тіло.

Про серйозні порушення з боку органу зору повідомлялося при введенні препарату Авастин[®] для внутрішньовенного застосування у скловидне тіло при незареєстрованому показанні для застосування у пацієнтів з раком: інфекційний ендoftальміт; внутрішньоочне запалення, зокрема, стерильний ендoftальміт, увеїт, запалення скловидного тіла; відшарування сітківки; розрив пігментного епітелію сітківки; підвищення внутрішньоочного тиску; внутрішньоочний крововилив, зокрема, крововилив у скловидне тіло, крововилив у сітківку; крововилив у кон'юнктиву. Деякі з порушень з боку органів зору були серйозними побічними реакціями різного ступеня тяжкості втрати зору, включаючи постійну сліпоту.

Системні ефекти після введення препарату Авастин[®] у скловидне тіло

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

Згасання функції яєчників/фертильність

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки дітородного віку

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

Вагітність

Немає даних щодо застосування препарату Авастин® у вагітних жінок. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність, у тому числі можливість виникнення вроджених вад. Відомо, що IgG проникають через плацентарний бар'єр, і Авастин® може пригнічувати ангіогенез плода. У зв'язку з цим є підозри, що Авастин® спричиняє серйозні вади розвитку при застосуванні під час вагітності. Авастин® протипоказаний при вагітності.

Годування груддю

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

Фертильність

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

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

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

Стандартний режим дозування

Метастатичний колоректальний рак

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

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

Метастатичний рак молочної залози

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

Лікування препаратом Авастин[®] рекомендується продовжувати до прогресування основного захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Розповсюджений нерезектабельний, метастатичний чи рецидивуючий недрібноклітинний рак легень, за винятком переважно плоскоклітинного раку легень

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

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

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

Лікування препаратом Авастин[®] рекомендується продовжувати до прогресування основного захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Розповсюджений та/чи метастатичний нирково-клітинний рак

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

Лікування препаратом Авастин[®] рекомендується продовжувати до прогресування основного захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Епітеліальний рак яєчників, фаллопієвої труби і первинний рак очеревини

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

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

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

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

Особливі популяції

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

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

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

Застосування дітям

Безпека та ефективність бевацизумабу для дітей і підлітків не встановлена. Бевацизумаб не застосовувався відповідним чином дітям при зареєстрованих показаннях. Наявні на сьогодні дані описані у розділі «Імунологічні і біологічні властивості. Фармакокінетика», однак неможливо зробити рекомендацій щодо застосування препарату дітям.

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

Спосіб введення

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

Вводити препарат Авастин[®] внутрішньовенно струминно чи болюсно не можна!

Застереження щодо застосування та введення препарату Авастин[®]

Авастин[®] повинен готуватися до застосування медичними спеціалістами в асептичних умовах для забезпечення стерильності приготованого розчину.

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

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

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

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

Не спостерігалось несумісності між препаратом Авастин[®] і пакетами з полівінілхлориду або поліолефіну, а також системами для інфузії.

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

Діти.

Безпека препарату Авастин[®] у дітей і підлітків не встановлена.

Передозування.

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

Побічні реакції.

Загальний профіль безпеки препарату Авастин[®] базується на даних застосування у більше 4500 пацієнтів з різними злоякісними пухлинами, які отримували лікування переважно препаратом Авастин[®] у комбінації з хіміотерапією у клінічних дослідженнях.

Найбільш серйозними побічними реакціями були: перфорації шлунково-кишкового тракту, крововилив, включаючи легеневі кровотечі/кровохаркання, що частіше зустрічається у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, артеріальна тромбоемболія.

У клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували Авастин[®], найбільш часто спостерігалися підвищення артеріального тиску, слабкість чи астенія, діарея та біль у животі.

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

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

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

Нижче наведені небажані реакції, які асоціюються із застосуванням препарату Авастин[®] у комбінації з різними схемами хіміотерапії при різних показаннях для застосування.

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

Небажані реакції за частотою

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

- при порівнянні частоти небажаних реакцій, які відзначали в клінічних дослідженнях, у групах лікування (різниця не менше 10% порівняно з контрольною групою для реакцій ступеня 1-5 за NCI-CTCAE (критерії оцінки ступеня тяжкості найбільш частих небажаних явищ за даними Національного інституту онкології США), або не менше 2% порівняно з контрольною групою для реакцій ступеня 3-5 за NCI-CTCAE;

- у післяреєстраційних дослідженнях безпеки;
- із спонтанних повідомлень;
- в епідеміологічних дослідженнях/неінтервенційних або обсерваційних дослідженнях;
- через оцінку окремих клінічних випадків.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Тяжкі небажані реакції за частотою

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Порушення з боку репродуктивної системи і молочних залоз: частота невідома: недостатність яєчників^{a,b}.

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

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

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

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

Окремі серйозні побічні явища

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

Лікування препаратом Авастин[®] асоціювалося з важкими випадками перфорації шлунково-кишкового тракту.

У клінічних дослідженнях перфорації шлунково-кишкового тракту спостерігалися менше ніж у 1% пацієнтів з метастатичним раком молочної залози або неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень, до 2% пацієнтів з метастатичним нирково-клітинним раком або пацієнтів з раком яєчників, які отримували лікування першої лінії, та до 2,7% пацієнтів із метастатичним колоректальним раком (включаючи гастроінтестинальну норицю та абсцес). Летальні наслідки спостерігалися приблизно у третині серйозних випадків перфорацій шлунково-кишкового тракту, що становить 0,2%-1% усіх пацієнтів, які отримували Авастин[®].

Клінічна картина цих випадків була різною за тяжкістю і варіювала від ознак вільного газу при рентгенографії черевної порожнини, який зникав без лікування, до перфорації кишечника з абсцесом черевної порожнини з летальним наслідком. У деяких випадках спостерігалася внутрішньочеревне запалення, яке виникало у результаті виразкової хвороби шлунка, некрозу пухлини, дивертикуліту або коліту, асоційованого з хіміотерапією.

Нориці (див. розділ «Особливості застосування»)

Лікування препаратом Авастин[®] було пов'язане з серйозними випадками утворення нориць, включаючи випадки з летальним наслідком.

У клінічних дослідженнях випадки шлунково-кишкової нориці були зареєстровані з частотою до 2% у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком та раком яєчників, але також спостерігалися з меншою частотою у пацієнтів з іншими типами раку. У дослідженні за участю пацієнтів з раком яєчників, резистентним до дії платини, частота випадків нориці із залученням у процес сечового міхура і жіночих статевих органів (включаючи ректовагінальні нориці) становила до 2,2%. Нечасто (від $\geq 0,1\%$ до $< 1\%$) повідомлялося про інші види нориці, при яких у процес залучалися інші ділянки тіла, якщо не брати до уваги шлунково-кишковий тракт (наприклад, бронхоплевральні нориці та нориці жовчовивідних шляхів) при різних показаннях для застосування. Про випадки нориці також повідомлялося в післяреєстраційний період.

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

Загоєння ран (див. розділ «Особливості застосування»)

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

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

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

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

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

Артеріальна гіпертензія (див. розділ «Особливості застосування»)

Збільшення частоти виникнення артеріальної гіпертензії (всіх ступенів) до 42,1% спостерігалось у пацієнтів, які отримували Авастин[®] у клінічних дослідженнях, порівняно з 14% в групі порівняння. Артеріальна гіпертензія 3 і 4 ступеня (яка потребувала призначення пероральної антигіпертензивної терапії) у пацієнтів, які отримували Авастин[®], варіювала від 0,4% до 17,9%. Артеріальна гіпертензія 4 ступеня (гіпертензивний криз) спостерігалась до 1% хворих, які отримували Авастин[®] і хіміотерапію, порівняно з 0,2% пацієнтів, які отримували лише хіміотерапію.

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

Дуже рідко повідомлялось про випадки гіпертензивної енцефалопатії, деякі з них були

фатальними. Ризик виникнення артеріальної гіпертензії, асоційованої із застосуванням препарату Авастин[®], не корелював з початковими характеристиками пацієнтів, основним захворюванням чи супутньою терапією.

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

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

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

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

Протеїнурія (див. розділ «Особливості застосування»)

У клінічних дослідженнях про протеїнурію повідомлялося у 0,7%-38% пацієнтів, які отримували Авастин[®].

За ступенем тяжкості протеїнурія варіювала від клінічно безсимптомного транзиторного виявлення слідів білку в сечі до нефротичного синдрому, при цьому у більшості випадків повідомлялося про протеїнурію 1 ступеня. Протеїнурія 3 ступеня спостерігалася до 8,1% пацієнтів. Протеїнурія 4 ступеня (нефротичний синдром) спостерігалася до 1,4% пацієнтів, які отримували лікування. Протеїнурія, яка спостерігалася в клінічних дослідженнях, не асоціювалася з порушенням функції нирок і рідко потребувала відміни лікування. До початку терапії препаратом Авастин[®] рекомендується проводити аналіз сечі на предмет протеїнурії. У більшості клінічних досліджень рівень білку в сечі ≥ 2 г/24 години призводив до відміни терапії препаратом Авастин[®] до зниження білку в сечі до рівня < 2 г/24 години.

Кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»)

У клінічних дослідженнях загальна частота виникнення кровотеч 3-5 ступеня за класифікацією Національного інституту раку (NCI-CTC) при прийомі препарату Авастин[®] за усіма показаннями становила 0,4%-6,5% у порівнянні з 2,9% пацієнтів в контрольній групі отримання хіміотерапії.

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

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

Значні або масивні легеневі кровотечі/кровохаркання у дослідженнях спостерігалися переважно у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень. Можливими факторами ризику легневих кровотеч/кровохаркань є плоскоклітинна гістологія клітин, лікування протиревматичними/протизапальними препаратами, антикоагулянтами, попередня променева

терапія, терапія препаратом Авастин[®], атеросклероз в анамнезі, центральне розташування пухлини, утворення каверни пухлин до або під час лікування. При цьому статистично достовірний зв'язок з кровотечею при застосуванні препарату Авастин[®] доведений лише при плоскоклітинній гістології клітин. Пацієнти з недрібноклітинним раком легень з відомою переважною плоскоклітинною гістологічною картиною чи змішаним клітинним типом з переважною плоскоклітинною гістологічною картиною були виключені з наступних досліджень III фази, в той час як пацієнти з невідомою гістологічною картиною пухлини були включені у дослідження.

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

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

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

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

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

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

Тромбоемболія (див. розділ «Особливості застосування»)

Артеріальна тромбоемболія

Збільшення частоти виникнення артеріальної тромбоемболії, включаючи інсульт, транзиторну ішемічну атаку та інфаркт міокарда та інші, спостерігалося у пацієнтів, які отримували Авастин[®] при різних показаннях.

У клінічних дослідженнях загальна частота артеріальних тромбоемболічних реакцій варіювала від 3,8% в групах лікування за схемою, яка включала Авастин[®], до 1,7% в

контрольних групах хіміотерапії. Фатальні наслідки були повідомлені у 0,8% пацієнтів, які отримували Авастин® у комбінації з хіміотерапією, порівню з 0,5% хворих, які отримували лише хіміотерапію. Інсульт (включаючи транзиторну ішемічну атаку) був зареєстрований до 2,3% пацієнтів, які отримували лікування препаратом Авастин®, порівняно з 0,5% хворих, які отримували тільки хіміотерапію: інфаркт міокарда був повідомлений у 1,4% пацієнтів, які отримували Авастин® у комбінації з хіміотерапією, порівняно з 0,7% пацієнтів, які отримували тільки хіміотерапію.

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

Венозна тромбоемболія

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

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

Венозні тромбоемболії 3-5 ступеня були зареєстровані до 7,8% пацієнтів, які отримували хіміотерапію + бевацизумаб порівняно до 4,9% хворих, які отримували лише хіміотерапію.

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

Застійна серцева недостатність

Дотепер у клінічних дослідженнях застосування препарату Авастин® застійна серцева недостатність виникала при застосуванні препарату Авастин® за всіма показаннями при раку, але в основному при метастатичному раку молочної залози. У чотирьох дослідженнях III фази (AVF2119g, E2100, B017708 та AVF3694g) у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози застійна серцева недостатність 3 ступеня або вище спостерігалась до 3,5% пацієнтів, які отримували Авастин® у комбінації з хіміотерапією, у порівнянні з 0,9% в контрольних групах. У пацієнтів дослідження AVF3694g, які отримували антрацикліни одночасно з бевацизумабом, частота виникнення застійної серцевої недостатності 3 ступеня або вище в групах отримання бевацизумабу і контрольних групах, відповідно, була порівнюваною з такою в інших дослідженнях метастатичного раку молочної залози: 2,9% в групі антрациклін + бевацизумаб і 0% пацієнтів в групі антрациклін + плацебо. Крім того, у дослідженні AVF3694g частота виникнення застійної серцевої недостатності усіх ступенів тяжкості була подібною в групах лікування за схемою антрациклін + Авастин® (6,2%) та антрациклін + плацебо (6,0%).

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

З більшості клінічних досліджень препарату Авастин® пацієнти з існуючою застійною серцевою недостатністю II-IV класу за Нью-Йоркською кардіологічною асоціацією були

виключені. Таким чином, немає інформації щодо ризику застійної серцевої недостатності у цих пацієнтів.

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

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

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

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

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

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

Порушення з боку лабораторних показників

Зменшення кількості нейтрофілів, лейкоцитів та наявність білку в сечі може асоціюватися з лікуванням препаратом Авастин[®].

У клінічних дослідженнях відхилення лабораторних показників 3-го і 4-го ступеня спостерігалось із різницею щонайменше 2% у хворих, які отримували лікування препаратом Авастин[®], порівняно з хворими контрольних груп: гіперглікемія, зниження рівня гемоглобіну, гіпокаліємія, гіпонатріємія, зниження числа лейкоцитів, збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення (МОС).

Пацієнти літнього віку

У рандомізованих клінічних дослідженнях вік понад 65 років асоціювався з підвищеним ризиком виникнення артеріальної тромбоемболії, включаючи розвиток інсульту, транзиторної ішемічної атаки, інфаркту міокарда. У пацієнтів віком понад 65 років також з більш високою частотою спостерігалися лейкопенія 3-4-го ступеня та тромбоцитопенія, а також нейтропенія

(всіх ступенів тяжкості), діарея, нудота, головний біль і слабкість у порівнянні з пацієнтами віком ≤ 65 років, які отримували лікування препаратом Авастин[®] (див. розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції»). В одному клінічному дослідженні частота виникнення артеріальної гіпертензії ≥ 3 -го ступеня тяжкості була вдвічі вищою у пацієнтів віком понад 65 років, ніж у пацієнтів віком ≤ 65 років. У дослідженні за участю пацієнтів з рецидивуючим раком яєчників, резистентним до дії препаратів платини, також були зареєстровані випадки алопеції, запалення слизових оболонок, периферичної сенсорної нейропатії, протеїнурії та артеріальної гіпертензії, які спостерігалися з частотою принаймні на 5% вище у групі лікування бевацизумабом з хіміотерапією щодо пацієнтів віком ≥ 65 років, які отримували бевацизумаб, порівняно з пацієнтами віком < 65 років, які отримували бевацизумаб.

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

Побічні реакції, зареєстровані у післяреєстраційний період

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

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

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

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

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

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

Розлади з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: про випадки остеонекрозу щелепних кісток повідомлялося у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Авастин[®], більшість з яких виникали у пацієнтів з відомими факторами ризику виникнення остеонекрозу щелепних кісток, зокрема у пацієнтів, які отримували бісфосфонати та/або з патологією ясен в анамнезі, яким потребувалося інвазивне стоматологічне втручання (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

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

Несумісність.

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

Не спостерігалось несумісності між препаратом Авастин[®] і пакетами з полівінілхлориду або поліолефіну, а також системами для інфузії.

Упаковка.

По 100 мг/4 мл або 400 мг/16 мл у флаконі. 1 флакон в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Дженентек Інк., США для Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія

Рош Діагностикс ГмбХ, Німеччина для Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія