

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СТИБЕВАРА, 25 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бевацизумаб.

Каждый мл концентрата содержит 25 мг бевацизумаба*.

Каждый флакон 4 мл содержит 100 мг бевацизумаба.

Каждый флакон 16 мл содержит 400 мг бевацизумаба.

* Бевацизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, полученное из клеток яичников китайского хомячка по технологии рекомбинантной ДНК.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

От прозрачной до опалесцирующей, от бесцветного до желтоватого или коричневатого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

СТИБЕВАРА показан взрослым.

Метастатический колоректальный рак:

- в комбинации с химиотерапией на основе производных фторпиримидина.

Местно рецидивирующий или метастатический рак молочной железы:

- в качестве первой линии терапии в комбинации с паклитакселом.

Распространенный неоперабельный, метастатический или рецидивирующий неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого:

- в качестве первой линии терапии дополнительно к химиотерапии на основе препаратов платины;

- в качестве первой линии терапии при распространенном неоперабельном, метастатическом или рецидивирующем неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого с активирующими мутациями в гене EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) в комбинации с эрлотинибом.

Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак:

- в качестве первой линии терапии в комбинации с интерфероном альфа-2а.

Глиобластома (глиома IV степени злокачественности по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)):

- в комбинации с лучевой терапией и темозоломидом у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой;
- в монотерапии или в комбинации с иринотеканом при рецидиве глиобластомы или прогрессировании заболевания.

Эпителиальный рак яичника, маточной трубы и первичный рак брюшины:

- в качестве первой линии терапии в комбинации с карбоплатином и паклитакселом при распространенном (IIIB, IIIC и IV стадии по классификации Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO)) эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины;
- в комбинации с карбоплатином и гемцитабином или с карбоплатином и паклитакселом при рецидивирующем, чувствительном к препаратам платины эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины у пациентов, ранее не получавших терапию бевацизумабом или другими ингибиторами VEGF;
- в комбинации с паклитакселом, или топотеканом, или пегилированным липосомальным доксорубицином при рецидивирующем, резистентном к препаратам платины эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины у пациентов, получивших ранее не более двух режимов химиотерапии.

Персистирующий, рецидивирующий или метастатический рак шейки матки:

- в комбинации с паклитакселом и цисплатином или паклитакселом и топотеканом.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Метастатический колоректальный рак

В качестве первой линии терапии: 5 мг/кг один раз в 2 недели или 7,5 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

Рекомендуется проводить терапию препаратом СТИБЕВАРА до появления признаков прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности.

В качестве второй линии терапии: пациенты, ранее получавшие терапию препаратом СТИБЕВАРА, после первого прогрессирования заболевания могут продолжить лечение препаратом СТИБЕВАРА при условии изменения режима химиотерапии:

- при прогрессировании заболевания после терапии первой линии, включавшей препарат СТИБЕВАРА: 5 мг/кг один раз в 2 недели или 7,5 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно;
- при прогрессировании заболевания после терапии первой линии, не включавшей препарат СТИБЕВАРА: 10 мг/кг один раз в 2 недели или 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

Местно рецидивирующий или метастатический рак молочной железы (РМЖ)

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

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом СТИБЕВАРА следует прекратить.

Распространенный неоперабельный, метастатический или рецидивирующий неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого

- Первая линия терапии немелкоклеточного рака легкого в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины

Препарат СТИБЕВАРА назначается дополнительно к химиотерапии на основе препаратов платины (максимальная продолжительность химиотерапии 6 циклов), далее введение препарата СТИБЕВАРА продолжается в виде монотерапии. При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом СТИБЕВАРА следует прекратить.

Рекомендуемые дозы:

- 7,5 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии дополнительно к химиотерапии на основе цисплатина;
- 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии дополнительно к химиотерапии на основе карбоплатина.

- Первая линия терапии немелкоклеточного рака легкого с активирующими мутациями в гене EGFR в комбинации с эрлотинибом

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии дополнительно к терапии эрлотинибом.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом СТИБЕВАРА следует прекратить.

Информацию о выборе пациентов и дозах см. в полной инструкции по медицинскому применению на эрлотиниб.

Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак

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

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом СТИБЕВАРА следует прекратить.

Глиобластома (глиома IV степени злокачественности по классификации ВОЗ)

При впервые диагностированном заболевании: 10 мг/кг один раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с лучевой терапией и темозоломидом, в течение 6 недель. После 4-недельного перерыва введение препарата СТИБЕВАРА возобновляют в дозе 10 мг/кг один раз в 2 недели в комбинации с темозоломидом. Темозоломид назначают 4-недельными циклами, продолжительность терапии темозоломидом – до 6 циклов. Далее введение препарата СТИБЕВАРА продолжается в виде монотерапии в дозе 15 мг/кг один раз в 3 недели.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом СТИБЕВАРА следует прекратить.

При рецидивирующем заболевании: 10 мг/кг один раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии, длительно.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом СТИБЕВАРА следует прекратить.

Эпителиальный рак яичника, маточной трубы и первичный рак брюшины

В качестве первой линии терапии: 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии дополнительно к карбоплатину и паклитакселу (максимальная продолжительность химиотерапии 6 циклов), далее введение препарата СТИБЕВАРА продолжается в виде монотерапии. Общая продолжительность терапии препаратом СТИБЕВАРА - 15 месяцев. При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом СТИБЕВАРА следует прекратить.

При рецидивирующем заболевании:

- чувствительном к препаратам платины:

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с карбоплатином и паклитакселом (6–8 циклов); далее введение препарата СТИБЕВАРА продолжается в виде монотерапии

или

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с карбоплатином и гемцитабином (6–10 циклов), далее введение препарата СТИБЕВАРА продолжается в виде

монотерапии.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом СТИБЕВАРА следует прекратить.

- резистентном к препаратам платины:

10 мг/кг один раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с одним из следующих препаратов: паклитакселом, топотеканом (при «еженедельном» режиме введения топотекана – то есть в 1, 8 и 15-й дни каждые 4 недели) или пегилированным липосомальным доксорубицином

или

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с топотеканом, применяемым ежедневно в течение 5 последовательных дней каждые 3 недели. При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом СТИБЕВАРА следует прекратить.

Персистирующий, рецидивирующий или метастатический рак шейки матки

15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с химиотерапевтическими режимами: паклитаксел и цисплатин или паклитаксел и топотекан.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом СТИБЕВАРА следует прекратить.

Особые группы

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов в возрасте старше 65 лет не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Безопасность и эффективность бевацизумаба у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Безопасность и эффективность бевацизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась.

Дети

Препарат противопоказан детям до 18 лет. Безопасность и эффективность бевацизумаба у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.8, 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Препарат СТИБЕВАРА вводят только внутривенно капельно.

Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя!

Препарат СТИБЕВАРА не предназначен для интравитреального введения.

Начальную дозу препарата вводят в течение 90 минут в виде внутривенной инфузии. Если первая инфузия хорошо переносится, то вторую инфузию можно проводить в течение 60 минут. Если инфузия в течение 60 минут хорошо переносится, то все последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут.

Не рекомендуется снижать дозу препарат СТИБЕВАРА из-за нежелательных явлений. В случае необходимости введение препаратов следует полностью или временно прекратить (см. раздел 4.4).

Инструкция по разведению лекарственного препарата перед применением приведена в разделе 6.6. Инфузии препарата СТИБЕВАРА нельзя проводить одновременно и нельзя смешивать с растворами декстрозы. Препарат не следует смешивать с другими препаратами, за исключением указанных в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к бевацизумабу или к любым вспомогательным веществам, перечисленным в разделе 6.1.

Гиперчувствительность к препаратам на основе клеток яичников китайского хомячка или к другим рекомбинантным человеческим или приближенным к человеческим антителам.

Беременность и период кормления грудью.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Чтобы улучшить прослеживаемость биологических лекарственных препаратов, в медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование препарата и номер серии.

Перфорации и свищи желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

У пациентов, получающих препарат СТИБЕВАРА, существует повышенный риск развития *перфорации ЖКТ и желчного пузыря*. Наблюдались тяжелые случаи перфорации ЖКТ, в том числе и фатальные (у 0,2–1 % всех пациентов, получавших бевацизумаб).

При изучении применения бевацизумаба у пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки случаи перфорации ЖКТ (всех степеней тяжести) наблюдались у 3,2 % пациентов, всем этим пациентам ранее проводилась лучевая терапия органов малого таза.

Клиническая картина перфораций ЖКТ отличалась по тяжести и варьировала в зависимости от признаков свободного газа при рентгенографии брюшной полости, которые исчезали без лечения, до перфораций с абсцессом брюшной полости и летальным исходом. В некоторых случаях имело место исходное внутрибрюшинное воспаление в результате язвенной болезни

желудка, некроза опухоли, дивертикулита или колита, ассоциированного с химиотерапией.

Связь между развитием внутрибрюшинного воспаления и перфораций ЖКТ и терапией бевацизумабом не установлена. При развитии перфорации ЖКТ лечение препаратом СТИБЕВАРА следует прекратить.

Свищи ЖКТ (всех степеней тяжести) у пациентов с метастатическим колоректальным раком и раком яичника возникали у 2 % пациентов, реже при других локализациях опухоли.

Пациенты, получавшие терапию бевацизумабом для лечения персистирующего, рецидивирующего или метастатического рака шейки матки, могут иметь повышенный риск образования свищей между влагалищем и любым отделом ЖКТ (желудочно-кишечно-влагалищные свищи).

При изучении применения бевацизумаба у пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки частота образования желудочно-кишечно-влагалищных свищей составила 8,3 %, во всех случаях ранее проводилась лучевая терапия органов малого таза. У пациентов, имеющих желудочно-кишечно-влагалищный свищ, может также иметь место кишечная непроходимость и может потребоваться необходимость хирургического вмешательства, в том числе наложение стомы.

Свищи других локализаций (кроме отделов ЖКТ)

Пациенты могут иметь повышенный риск развития свищей во время терапии препаратом СТИБЕВАРА.

При терапии бевацизумабом зарегистрированы серьезные случаи образования свищей, включая случаи с летальным исходом.

При изучении применения бевацизумаба у пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки случаи образования свищей негастроинтестинальной локализации (влагалищных, мочепузырных или женских половых путей) наблюдались у 1,8 % пациентов, получавших бевацизумаб.

Нечасто ($\geq 0,1$ % – < 1 %) регистрировались случаи образования свищей других локализаций (бронхоплевральные, билиарные).

Образование свищей чаще наблюдается в первые 6 месяцев терапии бевацизумабом, но может возникать как через 1 неделю, так и через 1 год и позже после начала терапии.

При возникновении трахео-эзофагеального свища или свища любой локализации 4 степени тяжести терапию препаратом СТИБЕВАРА следует отменить. Существуют ограниченные сведения о продолжении использования бевацизумаба у пациентов со свищами других локализаций. При возникновении внутреннего свища, не проникающего в ЖКТ, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата СТИБЕВАРА.

Заживление ран

Препарат может отрицательно влиять на заживление ран. Зарегистрированы серьезные случаи осложнений заживления ран с летальным исходом. Лечение бевацизумабом 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 раны, препарат необходимо временно отменить до полного заживления раны. Введение препарата также необходимо временно прекратить в случае проведения планового хирургического вмешательства.

Зарегистрированы редкие случаи некротизирующего фасциита (в том числе с летальным исходом) у пациентов, получавших лечение бевацизумабом. Данное явление, как правило, развивалось на фоне нарушения заживления ран, перфорации желудочно-кишечного тракта или образования фистул. В случае выявления некротизирующего фасциита препарат СТИБЕВАРА должен быть отменен и незамедлительно начато соответствующее лечение.

При терапии впервые диагностированной глиобластомы частота послеоперационных осложнений заживления ран 3–5 степени тяжести (включая осложнения после краниотомии) составила 3,3 % у пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с химиотерапией и лучевой терапией.

Артериальная гипертензия

При изучении применения бевацизумаба, за исключением пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с эрлотинибом в качестве первой линии терапии неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого с активирующими мутациями в гене EGFR, общая частота возникновения артериальной гипертензии всех степеней тяжести варьировалась (до 42,1 %). Общая частота артериальной гипертензии 3–4 степени тяжести по классификации NCI-CTC составила 0,4 %-17,9 %; 4 степени тяжести (гипертонический криз) наблюдалась у 1 % пациентов.

У пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с эрлотинибом в качестве первой линии терапии неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого с активирующими мутациями в гене EGFR, артериальная гипертензия всех степеней тяжести наблюдалась с частотой 77,3 %; артериальная гипертензия 3-й степени тяжести наблюдалась у 60,0 % пациентов; явлений артериальной гипертензии 4-й или 5-й степени тяжести отмечено не было.

Клинические данные по безопасности позволяют предположить, что частота случаев повышения артериального давления (АД), вероятно, зависит от дозы бевацизумаба. Препарат СТИБЕВАРА может быть назначен только больным с предварительно компенсированной артериальной гипертензией с дальнейшим контролем АД. Информация о влиянии бевацизумаба у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией на момент начала терапии отсутствует. У пациентов с артериальной гипертензией, требующей лекарственной

терапии, рекомендуется временно прекратить терапию препаратом СТИБЕВАРА до достижения нормализации АД.

В большинстве случаев нормализация АД достигается с помощью стандартных антигипертензивных средств (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретиков и блокаторов «медленных» кальциевых каналов), подобранных индивидуально для каждого больного. Отмена терапии бевацизумабом или госпитализация требовались редко.

Очень редко наблюдались случаи гипертензивной энцефалопатии, некоторые с летальным исходом. Риск возникновения артериальной гипертензии, ассоциированной с терапией бевацизумабом, не коррелирует с исходными характеристиками больного, сопутствующим заболеванием или сопутствующей терапией.

Терапию препаратом СТИБЕВАРА необходимо прекратить при отсутствии нормализации АД, развитии гипертонического криза или гипертензивной энцефалопатии.

Синдром задней обратимой энцефалопатии

При терапии бевацизумабом зарегистрированы редкие случаи синдрома задней обратимой энцефалопатии, проявляющегося эпилептическим припадком, головной болью, психическими нарушениями, нарушением зрения, поражением зрительных центров коры головного мозга, с или без артериальной гипертензии. Диагноз можно подтвердить с помощью методов визуализации головного мозга (предпочтительно с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ)). В случае развития синдрома задней обратимой энцефалопатии следует назначить симптоматическую терапию, тщательно контролировать АД и отменить бевацизумаб. Обычно разрешение или улучшение симптоматики наступает через несколько дней, однако у некоторых пациентов наблюдались неврологические осложнения. Безопасность повторного назначения бевацизумаба у таких пациентов не установлена.

Протеинурия

Протеинурия наблюдалась у 0,7–54,7 % пациентов, получавших бевацизумаб. По степени тяжести протеинурия варьировала от транзиторного бессимптомного выявления следов белка в моче и у 1,4 % пациентов до нефротического синдрома (протеинурия 4 степени тяжести). Протеинурия 3 степени тяжести зарегистрирована у 8,1 % пациентов, получавших бевацизумаб по различным показаниям.

Риск развития протеинурии повышен у пациентов с артериальной гипертензией в анамнезе. Возможно, протеинурия 1 степени зависит от дозы бевацизумаба. При развитии нефротического синдрома препарат СТИБЕВАРА необходимо отменить.

До начала и во время терапии препаратом СТИБЕВАРА рекомендуется проводить анализ мочи на протеинурию. В большинстве случаев при протеинурии ≥ 2 г в сутки терапия бевацизумабом временно приостанавливалась до снижения протеинурии < 2 г в сутки.

Артериальная тромбоэмболия

При терапии бевацизумабом в комбинации с химиотерапией частота артериальной тромбоэмболии, включая инсульт, транзиторную ишемическую атаку, инфаркт миокарда и другие явления артериальной тромбоэмболии была выше, чем при назначении только химиотерапии. Общая частота возникновения случаев артериальной тромбоэмболии составила 5,9 % (0,8 % с летальным исходом).

При возникновении артериальной тромбоэмболии терапию препаратом СТИБЕВАРА необходимо прекратить. Артериальная тромбоэмболия в анамнезе, сахарный диабет или возраст старше 65 лет ассоциируются с повышенным риском возникновения артериальной тромбоэмболии во время лечения бевацизумабом. При лечении таких пациентов необходимо проявлять осторожность.

Венозная тромбоэмболия

Во время лечения препаратом СТИБЕВАРА имеется повышенный риск развития венозной тромбоэмболии (тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз глубоких вен, тромбоз флебит). Общая частота возникновения венозной тромбоэмболии (тромбоз глубоких вен и ТЭЛА) варьирует от 2,8 % до 17,3 %.

Явления венозной тромбоэмболии 3–5 степени тяжести сообщались у 7,8 % пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с химиотерапией. У пациентов, перенесших явление венозной тромбоэмболии и получающих терапию бевацизумабом и химиотерапию, имеется повышенный риск рецидива венозной тромбоэмболии.

Пациенты, получавшие бевацизумаб для лечения персистирующего, рецидивирующего или метастатического рака шейки матки, имеют повышенный риск возникновения явлений венозной тромбоэмболии. Явления 3–5 степени тяжести наблюдались у 10,6 % таких пациентов.

Явления венозной тромбоэмболии 3–5 степени тяжести сообщались у 7,6 % пациентов с впервые диагностированной глиобластомой, получавших бевацизумаб в комбинации с химиотерапией и лучевой терапией, по сравнению с 8,0 % пациентов, получавших химиотерапию и лучевую терапию.

Терапию препаратом СТИБЕВАРА необходимо прекратить при возникновении жизнеугрожающего явления (4 степень тяжести) венозной тромбоэмболии, включая ТЭЛА, а при степени тяжести венозной тромбоэмболии ≤ 3 следует проводить тщательный мониторинг за состоянием пациента.

Кровотечения

У пациентов, получающих препарат СТИБЕВАРА, повышен риск возникновения кровотечений, особенно кровотечений из опухоли. Препарат СТИБЕВАРА следует отменить при возникновении кровотечения 3 или 4 степени тяжести по классификации NCI-CTC.

Общая частота возникновения кровотечений 3–5 степени тяжести при применении бевацизумаба по всем показаниям составляет 0,4 %-6,9 %. Чаще всего наблюдались кровотечения из опухоли или небольшие кровотечения со стороны слизистой оболочки и кожи (например, носовое кровотечение).

Чаще всего наблюдались носовые кровотечения 1 степени тяжести по классификации NCI-CTC, длившиеся менее 5 минут, разрешившиеся без медицинского вмешательства и не требовавшие изменения режима дозирования бевацизумаба. Частота небольших кровотечений со стороны слизистой оболочки и кожи зависит от дозы препарата. Реже возникали небольшая кровоточивость десен или вагинальные кровотечения.

Обильные или массивные легочные кровотечения/кровохарканье наблюдались в основном при немелкоклеточном раке легкого.

Возможными факторами риска развития легочных кровотечений/кровохарканья являются: определенно установленный плоскоклеточный гистологический тип опухоли, прием противоревматических/противовоспалительных препаратов, антикоагулянтов, предшествующая лучевая терапия, терапия препаратом СТИБЕВАРА, атеросклероз, центральное расположение опухоли, образование каверны до или во время лечения. При этом развитие кровотечений статистически достоверно связано только с наличием опухоли плоскоклеточного гистологического типа, а также с терапией бевацизумабом.

У пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получающих препарат СТИБЕВАРА, существует повышенный риск образования серьезных легочных кровотечений/кровохарканья, в некоторых случаях с фатальным исходом. Пациенты, недавно имевшие кровотечение/кровохарканье (более 2,5 мл крови), не должны получать препарат СТИБЕВАРА.

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

Редко наблюдались кровотечения, в том числе внутричерепные кровоизлияния, у пациентов с метастатическим поражением центральной нервной системы (ЦНС) или с глиобластомой.

Необходимо проводить мониторинг симптомов внутричерепных кровоизлияний, в случае их возникновения отменить терапию препаратом СТИБЕВАРА.

У пациентов с врожденным геморрагическим диатезом, приобретенной коагулопатией или получавших полную дозу антикоагулянтов по поводу тромбоза, перед назначением препарата СТИБЕВАРА следует соблюдать осторожность ввиду отсутствия информации о

профиле безопасности препарата у таких пациентов. Не наблюдалось повышения частоты развития кровотечения 3 степени тяжести и выше у пациентов, получавших бевацизумаб и варфарин.

Аневризма и расслоение артерий

Использование ингибиторов сигнального пути VEGF у пациентов с артериальной гипертензией или без нее может приводить к образованию аневризм и/или расслоению артерий. Перед началом применения препарата СТИБЕВАРА следует оценить риск развития аневризмы у пациентов с артериальной гипертензией и аневризмой сосудов в анамнезе.

Хроническая сердечная недостаточность

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) возникала при применении бевацизумаба по всем показаниям, но в основном при метастатическом раке молочной железы. Наблюдались как бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка, так и ХСН, потребовавшая терапии или госпитализации.

ХСН 3 степени тяжести и выше наблюдалась у 3,5 % пациентов, получавших бевацизумаб. У пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с препаратами антрациклинового ряда, частота ХСН 3 степени тяжести и выше не отличалась от имеющихся данных при терапии метастатического рака молочной железы. У большинства пациентов наблюдалось улучшение симптомов и/или фракции выброса левого желудочка при соответствующем лечении.

Данные о риске развития ХСН у пациентов с ХСН II–IV класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) в анамнезе отсутствуют.

В большинстве случаев ХСН возникала у пациентов с метастатическим раком молочной железы, получавших терапию антрациклинами, лучевую терапию на область грудной клетки в анамнезе или с другими факторами риска развития ХСН.

Необходимо проявлять осторожность при назначении препарата СТИБЕВАРА пациентам с клинически значимым сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе, таким как ишемическая болезнь сердца или ХСН.

У пациентов, которые не получали терапию препаратами антрациклинового ряда ранее, при применении бевацизумаба и препаратов антрациклинового ряда не наблюдалось увеличения частоты ХСН любой степени тяжести по сравнению с монотерапией препаратами антрациклинового ряда. ХСН 3 степени тяжести и выше возникала несколько чаще в группе терапии бевацизумабом в комбинации с химиотерапией по сравнению с только химиотерапией, что соответствует и другим данным, полученным у пациентов с метастатическим раком молочной железы и не получающих сопутствующую терапию антрациклинами.

У пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой при терапии бевацизумабом и доксорубицином в кумулятивной дозе более 300 мг/м² наблюдалось повышение числа новых

случаев ХСН. При сравнении терапии ритуксимаб/циклофосфамид/доксорубицин/винкристин/преднизолон (R-CHOP) + бевацизумаб и R-CHOP число новых случаев не отличалось, но было выше, чем наблюдавшееся ранее при терапии доксорубицином.

Частота ХСН была выше в группе R-CHOP + бевацизумаб.

Нейтропения

При терапии препаратом в комбинации с миелотоксичными режимами химиотерапии наблюдалось повышение частоты развития тяжелой нейтропении, фебрильной нейтропении или инфекции с или без тяжелой нейтропении (включая случаи с летальным исходом) по сравнению со стандартной миелотоксичной терапией.

Инфузионные реакции/реакции гиперчувствительности

У пациентов может наблюдаться повышенный риск развития инфузионных реакций/реакций гиперчувствительности. Существуют данные о более частом развитии анафилактических реакций и реакций анафилактоидного типа у пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с химиотерапией, по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. При изучении препарата СТИБЕВАРА такие реакции наблюдались часто (у 5 % пациентов, получавших бевацизумаб).

Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом во время и после введения препарата СТИБЕВАРА. При возникновении инфузионной реакции необходимо прервать инфузию и провести соответствующие медицинские мероприятия. Систематическая премедикация не может являться гарантией отсутствия инфузионных реакций/реакций гиперчувствительности.

Остеонекроз челюсти

Сообщалось о случаях остеонекроза челюсти у онкологических пациентов, получавших бевацизумаб, большинство из которых получали бисфосфонаты внутривенно ранее или в качестве сопутствующей терапии; остеонекроз челюсти является подтвержденной нежелательной реакцией при применении бисфосфонатов. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном или последовательном применении препарата Бевацизумаб и бисфосфонатов внутривенно.

Инвазивные стоматологические процедуры также являются идентифицированным фактором риска. До начала лечения препаратом СТИБЕВАРА следует провести стоматологическое обследование и соответствующие профилактические стоматологические мероприятия. По возможности следует избегать проведения инвазивных стоматологических процедур у пациентов, ранее получавших или получающих в настоящее время бисфосфонаты внутривенно.

Интравитреальное введение

Препарат не предназначен для интравитреального введения.

Нарушения со стороны органа зрения

Сообщалось об отдельных случаях и группах серьезных нежелательных реакций со стороны органа зрения после неразрешенного интравитреального введения препарата. Нежелательные реакции включали инфекционный эндофтальмит и другие воспалительные заболевания, такие как стерильный эндофтальмит, увеит и витреит, отслойка сетчатки, разрыв пигментного эпителия сетчатки, повышение внутриглазного давления, внутриглазные кровоизлияния, включая кровоизлияние в стекловидное тело или ретинальное кровоизлияние и кровоизлияние в конъюнктиву. Некоторые из этих явлений привели к потере остроты зрения различной степени тяжести, включая стойкую слепоту.

Системные эффекты интравитреального введения

Снижение концентрации циркулирующего VEGF отмечено после интравитреальной анти-VEGF терапии. Системные нежелательные реакции, в том числе экстраокулярные кровоизлияния и артериальные тромбоэмболические реакции, выявлены после интравитреальной инъекции ингибиторов VEGF.

Нарушение функции яичников/Фертильность

Препарат СТИБЕВАРА может нарушать фертильность у женщин. Таким образом, перед назначением препарата СТИБЕВАРА с женщинами детородного возраста необходимо обсудить методы сохранения фертильности.

Инфекции

При изучении препарата в комбинации с химиотерапией и лучевой терапией у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой частота инфекций любой степени тяжести составила 54,4 % (12,8 % для инфекции 3–5 степени тяжести).

Нарушения со стороны лабораторных показателей

При изучении применения бевацизумаба отмечалось транзиторное повышение концентрации сывороточного креатинина (в 1,5–1,9 раз выше в сравнении с исходной концентрацией) с наличием или отсутствием протеинурии. Наблюдаемое повышение концентрации сывороточного креатинина не сопровождалось более высокой частотой клинических проявлений нарушения функции почек у пациентов, получавших лечение бевацизумабом.

Пациенты старше 65 лет

При назначении препарата СТИБЕВАРА пациентам старше 65 лет существует повышенный риск возникновения артериальной тромбоэмболии (включая развитие инсульта, транзиторной ишемической атаки, инфаркта миокарда), лейкопении 3–4 степени тяжести и тромбоцитопении, а также нейтропении (всех степеней тяжести), диареи, тошноты, головной боли и утомляемости по сравнению с пациентами ≤ 65 лет. При исследовании применения бевацизумаба при метастатическом колоректальном раке повышения частоты развития других нежелательных

реакций, связанных с применением бевацизумаба (перфорации ЖКТ, осложнения, связанные с заживлением ран, ХСН и кровотечения), у пациентов старше 65 лет по сравнению с пациентами ≤ 65 лет не отмечено.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние противоопухолевых препаратов на фармакокинетику препарата СТИБЕВАРА

По результатам популяционного фармакокинетического анализа не было зарегистрировано клинически значимого влияния на фармакокинетику бевацизумаба при совместном применении с химиотерапией. Не обнаружено статистически или клинически значимых различий клиренса бевацизумаба у пациентов, получавших монотерапию бевацизумаба, и у пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с интерфероном альфа-2а, эрлотинибом или химиотерапевтическими препаратами (ИФЛ, ФУ/ЛВ, карбоплатин/паклитаксел, капецитабин, доксорубицин или цисплатин/гемицитабин).

Влияние препарата СТИБЕВАРА на фармакокинетику других противоопухолевых препаратов

Не было зарегистрировано клинически значимого влияния бевацизумаба на фармакокинетику лекарственных препаратов при совместном применении: интерферона альфа-2а, эрлотиниба (и его активного метаболита OSI-420), или химиотерапевтических препаратов: иринотекана (и его активного метаболита SN38), капецитабина, оксалиплатина (определялось по свободному и общему уровню платины) и цисплатина. Достоверных данных о влиянии бевацизумаба на фармакокинетику гемицитабина нет.

Комбинация препарата СТИБЕВАРА и сунитиниба

В двух клинических исследованиях при применении бевацизумаба (10 мг/кг один раз в 2 недели) в комбинации с сунитинибом (50 мг ежедневно) у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком зарегистрированы случаи развития микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА).

МАГА относится к подгруппе гемолитических анемий, которая может проявляться фрагментацией эритроцитов, анемией и тромбоцитопенией. У некоторых пациентов дополнительно отмечаются артериальная гипертензия, включая гипертонический криз, повышение концентрации креатинина, неврологические нарушения. Эти симптомы были обратимы после прекращения терапии бевацизумабом и сунитинибом.

Комбинация с химиотерапией на основе препаратов платины или таксанов

Повышение частоты развития тяжелой нейтропении, фебрильной нейтропении или инфекций с или без тяжелой нейтропении (включая случаи с летальным исходом) наблюдались в основном у пациентов, получавших химиотерапию на основе таксанов или препаратов платины для

лечения немелкоклеточного рака легкого и метастатического рака молочной железы.

Лучевая терапия

При изучении препарата в комбинации с лучевой терапией и химиотерапией (темозоломидом) у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой новых нежелательных реакций, ассоциированных с препаратом, не зарегистрировано.

Безопасность и эффективность бевацизумаба в комбинации с лучевой терапией не установлена.

Моноклональные антитела, специфичные к EGFR человека, в комбинации с химиотерапевтическими режимами, содержащими препарат СТИБЕВАРА

Исследования взаимодействия не проводились. Не следует применять моноклональные антитела к EGFR для лечения метастатического колоректального рака в комбинации с химиотерапевтическими режимами, содержащими бевацизумаб.

Результаты рандомизированных исследований Фазы III (PACCE и CAIRO-2) у пациентов с метастатическим колоректальным раком предполагают, что применение моноклональных антител к EGFR (панитумумаб и цетуксимаб, соответственно) в комбинации с бевацизумабом и химиотерапией ассоциируется со снижением показателей выживаемости без прогрессирования и/или общей выживаемости и увеличением токсичности при сравнении с применением только бевацизумаба и химиотерапии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Мужчинам и женщинам с детородным потенциалом во время лечения препаратом СТИБЕВАРА и, как минимум, в течение 6 месяцев после окончания лечения необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Беременность

Применение препарата СТИБЕВАРА противопоказано во время беременности.

Данные о применении бевацизумаба у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3). Поскольку IgG проникает через плацентарный барьер, можно допустить, что бевацизумаб ингибирует ангиогенез плода, что может приводить к аномалиям развития плода после применения бевацизумаба. В пострегистрационном периоде наблюдались случаи аномалий развития плода у женщин, которые получали лечение бевацизумабом в виде монотерапии или в комбинации с известными эмбриотоксичными химиотерапевтическими препаратами (см. раздел 4.8).

Лактация

Сведения о проникновении бевацизумаба в грудное молоко человека отсутствуют. Поскольку IgG матери секретируется в грудное молоко, а бевацизумаб может нарушать рост и развитие

новорожденного, следует прекратить грудное вскармливание во время лечения и в течение, как минимум, 6 месяцев после завершения терапии препаратом СТИБЕВАРА.

Фертильность

Бевацизумаб может нарушать фертильность у женщин. У большинства пациенток фертильность восстанавливалась после прекращения терапии бевацизумабом. Отдаленные эффекты терапии препаратом на фертильность неизвестны.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат СТИБЕВАРА не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или механизмами. Однако при применении бевацизумаба возможно развитие таких нежелательных реакций как синкопе и сонливость. Если у пациента возникают нежелательные реакции, влияющие на зрение или концентрацию внимания, следует воздержаться от управления транспортными средствами или работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Более 5700 пациентов с различными злокачественными новообразованиями получали лечение бевацизумабом в клинических исследованиях (преимущественно в комбинации с химиотерапией).

Наиболее серьезные нежелательные реакции (НР):

- перфорации желудочно-кишечного тракта;
- кровоизлияния, включая легочные кровотечения/кровохарканье, чаще встречаются у пациентов с немелкоклеточным раком легкого,
- артериальная тромбоэмболия.

У пациентов, получавших бевацизумаб, наиболее часто наблюдались: повышение артериального давления, повышенная утомляемость или астения, диарея и боль в животе.

Повышение артериального давления и развитие протеинурии, вероятно, имеет дозозависимый характер.

Резюме нежелательных реакций

НР распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основе имеющихся данных оценить невозможно).

В Таблицах 1 и 2 представлены НР всех степеней тяжести, встречающиеся у пациентов, получавших препарат в комбинации с различными химиотерапевтическими режимами по всем показаниям, распределены по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA.

В Таблице 1 представлены все НР с учетом частоты возникновения, для которых установлена связь с применением бевацизумаба путем:

- сравнения частоты развития НР в группе исследуемого препарата с группой препарата сравнения (не менее 10 % для НР 1–5 степени тяжести по классификации NCI-CTCAE по отношению к группе сравнения и не менее 20 % для НР 3–5 степени тяжести по классификации NCI-CTCAE по отношению к группе сравнения);
- пострегистрационных исследований безопасности;
- спонтанных сообщений;
- эпидемиологических исследований / неинтервенционных или наблюдательных исследований;
- оценки индивидуальных сообщений о НР.

В Таблице 2 представлены серьезные НР с учетом частоты возникновения. К серьезным относятся НР 3–5 степени тяжести по классификации NCI-CTCAE, возникающие как минимум на 2 % чаще по отношению к группе сравнения. Также в Таблицу 2 включены НР, признанные значимыми или тяжелыми.

НР, выявленные в ходе пострегистрационного применения препарата, включены в Таблицы 1 и 2. Подробная информация представлена в Таблице 3.

Нежелательные реакции отнесены к определенной категории в соответствии с наибольшей частотой возникновения. В рамках одной категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.

Некоторые из перечисленных НР часто наблюдаются при химиотерапии, однако препарат в комбинации с химиотерапевтическими препаратами может усиливать проявления этих реакций. Примеры включают ладонно-подошвенный синдром при терапии пегилированным липосомальным доксорубицином или капецитабином, периферическую сенсорную нейропатию при терапии паклитакселом или оксалиплатином, поражение ногтей или алопецию при терапии паклитакселом, паронихию при терапии эрлотинибом.

Нежелательные реакции, выявленные при применении бевацизумаба

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии		Сепсис, абсцесс ^{2,4} , целлюлит, присоединение вторичных инфекций, инфекции мочевыводящих путей	Некротизирующий фасциит ¹		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Фебрильная нейтропения, лейкопения, нейтропения ² , тромбоцитопения	Анемия, лимфоцитопения			
Нарушения со стороны иммунной системы		Реакции гиперчувствительности, инфузионные реакции ^{1,2,4}			
Нарушения метаболизма и питания	Анорексия, гипомагниемия, гипонатриемия	Дегидратация			
Нарушения со стороны нервной системы	Периферическая сенсорная нейропатия ² , дизартрия, головная боль, дизгевзия	Инсульт, синкопе, сонливость	Синдром задней обратимой энцефалопатии ^{1,2,4}	Гипертензивная энцефалопатия ¹	
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения, повышенное слезотечение				
Нарушения со стороны сердца		Хроническая сердечная недостаточность ^{2,4} , суправентрикулярная тахикардия			

Нарушения со стороны сосудов	Повышение артериального давления ^{2,4} , венозная тромбоэмболия ^{2,4}	Артериальная тромбоэмболия ^{2,4} , кровотечение ^{2,4} , тромбоз глубоких вен			Тромботическая микроангиопатия почек ^{1,2} , аневризма и расслоение артерий
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка, ринит, носовое кровотечение, кашель	Легочное кровотечение и кровохарканье ^{2,4} , ТЭЛА, гипоксия, дисфония ¹			Легочная гипертензия ¹ , перфорация носовой перегородки ¹
Желудочно-кишечные нарушения	Ректальное кровотечение, стоматит, запор, диарея, тошнота, рвота, боль в животе	Перфорация желудочно-кишечного тракта ^{2,4} , непроходимость кишечника, в том числе обтурационная, свищи между влагалищем и прямой кишкой ^{4,5} , гастроинтестинальные расстройства, боль в прямой кишке			Гастроинтестинальная язва ³
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей					Перфорация желчного пузыря ^{1,2}
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Осложнения заживления ран ^{1,2} , эксфолиативный дерматит, сухость кожи, изменение цвета кожи	Ладонно-подошвенный синдром			
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Артралгия, миалгия	Свищи ^{2,4} , мышечная слабость, боль в спине			Остеонекроз челюсти ^{1,2} , остеонекроз другой локализации ^{1,6}

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Протеинурия ^{2,4}				
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Недостаточность функции яичников ^{2,3,4}	Боль в малом тазу			
Врожденные, семейные и генетические нарушения					Аномалии развития плода ^{1,2}
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения, повышенная утомляемость, повышение температуры, боль в месте введения, воспаление слизистых оболочек различной локализации	Летаргия			
Лабораторные и инструментальные нарушения	Снижение массы тела				

¹ Дополнительная информация представлена в Таблице 3.

² Представлен обобщенный термин, описывающий НР в целом, а не отдельное состояние или предпочтительный термин по MedDRA (например, артериальная тромбоэмболия может быть причиной развития инсульта, инфаркта миокарда, транзиторной ишемической атаки и других явлений).

³ На основании дополнительного исследования NSABP C-08, проведенного на 295 пациентках.

⁴ Дополнительная информация представлена в подразделе «Описание отдельных нежелательных реакций».

⁵ Наиболее часто встречающийся вариант свищей между влагалищем и ЖКТ.

⁶ НР наблюдаются только у детей.

Серьезные нежелательные реакции, выявленные при применении бевацизумаба

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии		Сепсис, целлюлит, абсцесс ^{1,2} , присоединение вторичных инфекций, инфекции мочевыводящих путей	Некротизирующий фасциит ¹
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Фебрильная нейтропения, лейкопения, нейтропения ¹ , тромбоцитопения	Анемия, лимфоцитопения	
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности, инфузионные реакции ^{1,2,3}
Нарушения метаболизма и питания		Дегидратация, гипонатриемия	
Нарушения со стороны нервной системы	Периферическая сенсорная нейропатия ¹	Инсульт, синкопе, сонливость, головная боль	Синдром задней обратимой энцефалопатии ^{1,2,3} , гипертензивная энцефалопатия ¹
Нарушения со стороны сердца		Хроническая сердечная недостаточность ^{1,2} , суправентрикулярная тахикардия	
Нарушения со стороны сосудов	Повышение артериального давления ^{1,2}	Артериальная тромбоэмболия ^{1,2} , кровотечение ^{1,2} , венозная тромбоэмболия ^{1,2} , тромбоз глубоких вен	Тромботическая микроангиопатия почек ^{2,3} , аневризма и расслоение артерий
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Легочное кровотечение и кровохарканье ^{1,2} , ТЭЛА, одышка, гипоксия	Легочная гипертензия ³ , перфорация носовой перегородки ³
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея, тошнота, рвота, боль в животе	Перфорация кишечника, непроходимость кишечника, в том числе обтурационная, свищи между влагалищем и прямой кишкой ^{3,4} , гастроинтестинальные расстройства, стоматит, боль в прямой кишке	Перфорация желудочно-кишечного тракта ^{1,2} , гастроинтестинальная язва ³ , ректальное кровотечение
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Перфорация желчного пузыря ^{2,3}

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Осложнения (заживления) ран ^{1,2} , ладонно-подошвенный синдром	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Свищи ^{2,4} , миалгия, артралгия, мышечная слабость, боль в спине	Остеонекроз челюсти ^{2,3}
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Протеинурия ^{1,2}	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Боль в малом тазу	Недостаточность функции яичников ^{1,2}
Врожденные, семейные и генетические нарушения			Аномалии развития плода ^{1,3}
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения, повышенная утомляемость	Боль в месте введения, летаргия, воспаление слизистых оболочек различной локализации	

¹ Представлен обобщенный термин, описывающий НР в целом, а не отдельное состояние или предпочтительный термин по MedDRA (например, артериальная тромбоэмболия может быть причиной развития инсульта, инфаркта миокарда, транзиторной ишемической атаки и других явлений).

² Дополнительная информация представлена в подразделе «Описание отдельных нежелательных реакций».

³ Дополнительная информация представлена в Таблице 3.

⁴ Наиболее часто встречающийся вариант свищей между влагалищем и ЖКТ.

Описание отдельных нежелательных реакций

Перфорации желудочно-кишечного тракта

Применение бевацизумаба сопряжено с серьезными случаями перфорации желудочно-кишечного тракта.

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. 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 первичную лучевую терапию органов малого таза.

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 опухоли, дивертикулита или колита, связанного с химиотерапией.

Приблизительно одна третья часть серьезных случаев перфорации желудочно-кишечного тракта сопровождалась смертельным исходом, что составляет 0,2–1 % всех пациентов, получавших бевацизумаб.

В клинических испытаниях бевацизумаба 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.

Свищи желудочно-кишечного тракта в исследовании GOG-0240

В исследовании пациенток с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки частота тонкокишечно-влагалищных свищей составляла 8,3 % при лечении бевацизумабом и 0,9 % в контрольной группе. Частота развития свищей в группе пациенток, получавших бевацизумаб в комбинации с химиотерапией, была выше у пациенток с рецидивом опухоли после предшествующей лучевой терапии (16,7 %) по сравнению с пациентками, не проходившими лучевую терапию и/или без рецидива опухоли после предшествующей лучевой терапии (3,6 %). Соответствующие частоты развития свищей в контрольной группе – 1,1 % и 0,8 %, соответственно. У пациенток с тонкокишечно-влагалищными свищами может также развиваться кишечная непроходимость, требующая хирургического вмешательства, в том числе наложение стомы.

Свищи других локализаций (кроме отделов ЖКТ)

При терапии бевацизумабом зарегистрированы случаи образования свищей, включая реакции со смертельным исходом.

В исследовании пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки (GOG-0240), у 1,8 % пациенток, получавших лечение бевацизумабом, и 1,4 % пациенток из контрольной группы развились влагалищные, мочепузырные или генитальные свищи, не связанные с желудочно-кишечным трактом.

Нечасто (от > 0,1 % до < 1,0 %) регистрировали случаи образования свищей других локализаций (например, трахео-эзофагеальные, бронхоплевральные, урогенитальные и билиарные). Случаи образования свищей также были зарегистрированы в пострегистрационный период.

О случаях возникновения свищей сообщалось в различные моменты времени в ходе лечения, которые варьировали от одной недели до более одного года после начала применения бевацизумаба, большинство случаев выявлялось в первые 6 месяцев терапии.

Заживление ран

Поскольку бевацизумаб может отрицательно влиять на заживление ран, пациентов, которые перенесли обширное оперативное вмешательство в последние 28 дней, исключали из исследований III фазы.

Во всех клинических исследованиях у пациентов с метастатическим колоректальным раком после перенесенных обширных хирургических вмешательств за 28–60 дней до начала терапии бевацизумабом 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 бевацизумаб во время операции. Частота возникновения варьировала от 10 % (4/40) до 20 % (3/15).

При лечении бевацизумабом были отмечены серьезные осложнения заживания ран, некоторые из которых привели к летальному исходу (см. раздел 4.4).

В клинических исследованиях местно-рецидивирующего или метастатического рака молочной железы наблюдались осложнения, связанные с заживлением ран, 3-5 степени тяжести у 1,1 % пациентов, получавших бевацизумаб, по сравнению с 0,9 % в группах контроля.

В исследовании пациентов с раком яичников частота наблюдались осложнения, связанные с заживлением ран, 3–5 степени тяжести у 1,8 % пациенток, получавших бевацизумаб, по сравнению с 0,1 % в группах контроля.

Артериальная гипертензия

Частота возникновения гипертензии (все степени) в проведенных клинических исследованиях (за исключением JO25567) составила до 42,1 % при применении бевацизумаба по сравнению с 14 % в группе препарата сравнения. Частота возникновения гипертензии 3 и 4 степени по классификации NCI-CTC варьировала от 0,4 % и до 17,9 %. Гипертензия 4 степени (гипертонический криз) отмечена у 1,0 % пациентов по сравнению с 0,2 % при применении только химиотерапии.

В исследовании JO25567 частота возникновения гипертензии (все степени) составила 77,3 % при применении бевацизумаба в комбинации с эрлотинибом для лечения неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого с активирующими мутациями в гене EGFR по сравнению с 14,3 % в группе эрлотиниба. Частота возникновения гипертензии 3 степени 60,0 % при

применении бевацизумаба в комбинации с эрлотинибом по сравнению с 11,7 % в группе эрлотиниба. Гипертензия 4 и 5 степени не развивалась.

В большинстве случаев нормализации АД достигается с помощью стандартных антигипертензивных средств (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретиков и блокаторов «медленных» кальциевых каналов), подобранных индивидуально для каждого пациента. Отмена терапии бевацизумабом или госпитализация требовались редко.

Очень редко наблюдались случаи гипертензивной энцефалопатии, в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.4).

Риск возникновения артериальной гипертензии при проведении терапии бевацизумабом не коррелировал с исходными характеристиками пациента, основным заболеванием или сопутствующей терапией.

Синдром задней обратимой энцефалопатии

При терапии бевацизумабом зарегистрированы редкие случаи синдрома задней обратимой энцефалопатии, проявляющегося эпилептическим припадком, головной болью, психическими нарушениями, нарушением зрения, поражением зрительных центров коры головного мозга, с или без артериальной гипертензии и другими симптомами. Диагноз можно подтвердить с помощью методов визуализации головного мозга (предпочтительно с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ)).

В случае развития синдрома задней обратимой энцефалопатии следует назначить симптоматическую терапию, тщательно контролировать АД и отменить бевацизумаб. Обычно разрешение или улучшение симптоматики наступает через несколько дней, однако у некоторых пациентов наблюдались неврологические осложнения. Безопасность повторного назначения бевацизумаба у таких пациентов не установлена.

О восьми случаях синдрома задней обратимой энцефалопатии сообщалось в клинических исследованиях, два из них не имели подтверждения МРТ.

Протеинурия

В клинических исследованиях протеинурия наблюдалась у 0,7–54,7 % пациентов, получавших бевацизумаб.

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 %. В большинстве клинических исследований уровень белков в моче > 2 г/24 ч приводили к временному прекращению применения бевацизумаба до их восстановления до уровня < 2 г/24 ч.

Кровотечения

В клинических исследованиях общая частота возникновения кровотечений 3–5 степени тяжести по классификации NCI-CTC по всем показаниям варьировала от 0,4 % до 6,9 % у пациентов, которые получали бевацизумаб, по сравнению с показателем до 4,5 % у пациентов контрольной группы, получавшей химиотерапию.

В клиническом исследовании GOG-0240 у пациенток с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки частота возникновения кровотечений 3–5 степени тяжести составляла 8,3 % у пациенток, которые получали бевацизумаб в комбинации с паклитакселом и топотеканом, по сравнению с показателем до 4,6 % у пациентов контрольной группы, получавшей паклитаксел и топотекан.

Чаще всего наблюдались кровотечения из опухоли или небольшие кровотечения со стороны слизистой оболочки и кожи (например, носовое кровотечение).

Кровотечения, связанные с опухолью

Обильные или массивные легочные кровотечения/кровохарканье наблюдались в основном при немелкоклеточном раке легкого. Возможные факторы риска включают гистологически подтвержденный плоскоклеточный процесс, лечение противоревматическими/противовоспалительными препаратами (НПВП), антикоагулянтами, предшествовавшую лучевую терапию, терапию бевацизумабом, атеросклероз в анамнезе, центральное расположение опухоли и образование каверны до или во время лечения. Единственными переменными, которые продемонстрировали статистическую корреляцию с кровотечением, были терапия бевацизумабом и плоскоклеточный гистологический тип опухоли. Пациенты с гистологически подтвержденным плоскоклеточным или смешанным процессом исключались из клинических исследований Фазы III, тогда как пациенты с неустановленной гистологией включались в клинические исследования.

У пациентов с немелкоклеточным раком легкого общая частота возникновения массивного кровохарканья или кровотечения, за исключением пациентов с гистологически подтвержденным плоскоклеточным процессом, составила, 9,3 % (все степени) при применении бевацизумаба в комбинации химиотерапией по сравнению с 5 % при применении только химиотерапии. Явления 3–5 степени тяжести наблюдались у 2,3 % пациентов группы бевацизумаба 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 приводят к летальному исходу (см. раздел 4.4).

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

Редко наблюдались кровотечения, в том числе внутричерепные кровоизлияния, у пациентов с метастатическим поражением 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 бевацизумабом, по сравнению с 1 случаем (5 степени) из 96 пациентов (1 %), не получавших бевацизумаб. Среди 800 пациентов с лечеными метастазами головного мозга, зарегистрирован 1 случай кровотечения в ЦНС 2 степени тяжести у 83 пациентов (1,2 %) при лечении бевацизумабом.

Во всех клинических испытаниях бевацизумаба кровотечения со стороны слизистой оболочки и кожи наблюдали у < 50 % пациентов, получавших бевацизумаб. Чаще всего наблюдались носовые кровотечения 1 степени тяжести, длившиеся менее 5 минут, которые прекращались без медицинского вмешательства и не требовали изменения режима дозирования бевацизумаба, и менее часто слабовыраженные кровотечения из слизистой оболочки полости рта или влагалища.

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 применении бевацизумаба варьировала до 3,8 % по сравнению с 2,1 % в контрольной группе, частота смертельных исходов составила 0,8 % по сравнению с 0,5 % в контрольной группе. Частота инсультов (включая транзиторные ишемические атаки) при применении бевацизумаба составила до 2,7 % по сравнению с 0,5 % в контрольной группе, инфаркт миокарда отмечен у 1,4 % по сравнению с 0,7 % в контрольной группе.

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 бевацизумаб, и у 5,8 % (6/104) в контрольной группе получения химиотерапии.

Венозная тромбоэмболия

Во время лечения бевацизумабом имеется повышенный риск развития венозной тромбоэмболии (ТЭЛА, тромбоз глубоких вен, тромбофлебит), частота развития в группе применения бевацизумаба сопоставима с группой сравнения.

Общая частота возникновения венозной тромбоэмболии варьируется от 2,8 % до 17,3 % при применении бевацизумаба и от 3,2 % до 15,6 % в контрольной группе.

Явления венозной тромбоэмболии 3–5 степени тяжести наблюдались у 7,8 % пациентов в группе, получавших бевацизумаб в комбинации с химиотерапией, по сравнению с 4,9 % пациентов, получавших только химиотерапию.

В клиническом исследовании у пациенток с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки (GOG-0240) венозные тромбоэмболические явления 3–5 степени были отмечены у 15,6 % пациенток, получавших лечение химиотерапией и бевацизумабом в сравнении с 7,0 % у пациенток, получавших паклитаксел и цисплатин.

Пациенты, перенесшие явление венозной тромбоэмболии, могут иметь более высокий риск возникновения рецидива, если они получают терапию бевацизумабом и химиотерапию, по сравнению с пациентами, получающими только химиотерапию.

Хроническая сердечная недостаточность

ХСН наблюдалась у больных всеми исследованными на сегодняшний день нозологиями рака, однако, преимущественно у пациентов с метастатическим раком молочной железы. В 4 клинических исследованиях Фаз III (AVF2119g, E2100, BO17708 и AVF3694g) индуцированное бевацизумабом увеличение случаев ХСН степени 3 или более отмечено у 3,5 % пациентов с метастатическим раком молочной железы при лечении бевацизумабом по сравнению с 0,9 % пациентов контрольной группы. В исследовании AVF3694g сопоставимая частота развития ХСН степени 3 или более была отмечена у 2,9 % пациентов, применявших антрациклины в комбинации бевацизумабом, по сравнению с 0 % пациентов контрольной группы (антрациклины + плацебо). В целом, в исследовании AVF3694g общая частота развития ХСН составляла 6,2 % в группе применения антрациклины + бевацизумаб по сравнению с 6,0 % в контрольной группе (антрациклины + плацебо).

У пациентов с метастатическим раком молочной железы наблюдались как бессимптомное снижение фракций выброса левого желудочка, так и ХСН, потребовавшая терапии или госпитализации.

В большинстве клинических исследований с применением бевацизумаба исключали пациентов с ХСН II–IV степени по классификации NYHA. Следовательно, отсутствуют данные относительно риска возникновения ХСН в этой популяции исследования.

Предварительное лечение антрациклинами и/или лучевая терапия стенки грудной клетки могут быть возможными факторами риска для развития ХСН.

В клинических исследованиях у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой при проведении терапии бевацизумабом и доксорубицином в кумулятивной дозе более 300 мг/м² наблюдалось повышение числа новых случаев ХСН. В данном исследовании Фазы III сравнивали терапию ритуксимаб/циклофосфамид/доксорубицин/винкристин/преднизолон (R-CHOP) + бевацизумаб с терапией R-CHOP без бевацизумаба. В то время как частота

возникновения ХСН в обеих группах была выше, чем таковая, наблюдавшаяся ранее при монотерапии доксорубицином, частота была выше в группе лечения R-CHOP + бевацизумаб. При терапии бевацизумабом и доксорубицином в кумулятивной дозе более 300 мг/м² следует проводить тщательную оценку состояния сердечно-сосудистой системы пациентов.

Инфузионные реакции/реакции гиперчувствительности

В некоторых клинических исследованиях сообщалось о более частом развитии анафилактических реакций и реакций анафилактоидного типа у пациентов, получавших бевацизумаб 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).

Инфекции

В клиническом исследовании у пациенток с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки (GOG-0240) инфекции 3–5 степени были отмечены у 24 % пациенток, получавших лечение химиотерапией и бевацизумабом в сравнении с 13 % у пациенток, получавших паклитаксел и топотекан.

Нарушение функции яичников / Фертильность

Частоту возникновения новых случаев угасания функции яичников (определяемого как отсутствие менструаций в течение трех месяцев и более, уровни ФСГ > 30 мМЕ/мл и отрицательный тест на беременность с определением β-ХГЧ в сыворотке) оценивали в клиническом исследовании NSABP C-08 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 86,2 % пациенток. Отдаленные результаты влияния бевацизумаба на фертильность неизвестны.

Лабораторные и инструментальные нарушения

Во время терапии препаратом СТИБЕВАРА могут возникнуть протеинурия и снижение количества 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 бевацизумаб в комбинации с химиотерапией, по сравнению с группой контроля: гипергликемия, снижение гемоглобина, гипокалиемия, гипонатриемия, снижение числа лейкоцитов, увеличение международного нормализованного отношения (МНО). Клинические исследования продемонстрировали, что применение бевацизумаба 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 бевацизумабом не было связано с увеличением частоты клинических проявлений нарушений функции почек.

Пациенты пожилого возраста

При назначении препарата СТИБЕВАРА пациентам старше 65 лет существует повышенный риск возникновения артериальной тромбоэмболии (включая развитие инсульта, транзиторной ишемической атаки, инфаркта миокарда), лейкопении и тромбоцитопении 3–4 степени тяжести, а также нейтропении (всех степеней тяжести), диареи, тошноты головной боли и утомляемости по сравнению с пациентами ≤ 65 лет. Частота развития артериальной гипертензии 3 степени тяжести и выше была в два раза выше у пациентов старше 65 лет по сравнению с пациентами ≤ 65 лет. У пациентов с рецидивирующим раком яичника, резистентном к препаратам платины, старше 65 лет, применявших бевацизумаб в комбинации с химиотерапией, частота развития алопеции, воспаления слизистых оболочек любой локализации, периферической сенсорной нейропатии, протеинурии и артериальной гипертензии была на 5 % выше по сравнению с пациентами младше 65 лет.

Повышения частоты развития других побочных реакций, связанных с применением бевацизумаба (перфорации ЖКТ, осложнения, связанные с заживлением ран, ХСН и кровотечения), у пациентов старше 65 лет по сравнению с пациентами ≤ 65 лет не отмечено.

Дети

Безопасность и эффективность бевацизумаба у пациентов до 18 лет не установлена.

Добавление бевацизумаба к послеоперационной лучевой терапии и адъювантной терапии темозоломидом в клиническом исследовании BO25041 не показало клинической пользы у пациентов детского возраста с впервые диагностированной супратенториальной, инфратенториальной мозжечковой или мостомозжечковой глиомой высокой степени злокачественности по сравнению с терапией у взрослых пациентов.

В клиническом исследовании BO20924 добавление бевацизумаба к стандартной терапии не показало клинической пользы у пациентов детского возраста с метастатической рабдомиосаркомой или нерабдомиосаркомной саркомой мягких тканей по сравнению с терапией у взрослых пациентов.

Препарат СТИБЕВАРА противопоказан детям до 18 лет. В публикациях описаны наблюдавшиеся у получавших препарат пациентов в возрасте до 18 лет случаи остеонекроза различной локализации кроме остеонекроза челюсти.

Нежелательные реакции, выявленные при пострегистрационном применении бевацизумаба

Системно-органный класс	Нежелательные реакции (частота)
Инфекции и инвазии	Некротизирующий фасциит, как правило, на фоне нарушения заживления ран, перфорации желудочно-кишечного тракта или образования фистулы (редко)
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности, инфузионные реакции (частота неизвестна); со следующими возможными одновременными проявлениям: одышка/затруднение дыхания, «приливы»/покраснение/сыпь, снижение или повышение артериального давления, снижение насыщения кислородом, боль в груди, озноб и тошнота/рвота
Нарушения со стороны нервной системы	Гипертензивная энцефалопатия (очень редко); синдром задней обратимой энцефалопатии (редко)
Нарушения со стороны сосудов	Тромботическая микроангиопатия почек, клинически проявляющаяся протеинурией (частота неизвестна)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Перфорация носовой перегородки (частота неизвестна), легочная гипертензия (частота неизвестна), дисфония (часто)
Желудочно-кишечные нарушения	Гастроинтестинальная язва (частота неизвестна)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Перфорация желчного пузыря (частота неизвестна)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Остеонекроз челюсти (в основном у пациентов, получавших сопутствующую терапию бисфосфонатами или получавших терапию бисфосфонатами ранее)
	У детей, получавших препарат, были отмечены случаи остеонекроза другой локализации (случаи остеонекроза, наблюдавшиеся у детей)
Врожденные, семейные и генетические нарушения	Случаи аномалий развития плода наблюдались у женщин, получавших бевацизумаб в монотерапии или в комбинации с известными эмбриотоксичными химиотерапевтическими препаратами

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Телефон: +7 (495) 698–45–38, +7 (499) 578–02–30

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

При назначении бевацизумаба в максимальной дозе 20 мг/кг каждые 2 недели внутривенно у нескольких пациентов отмечена головная боль (мигрень) тяжелой степени тяжести.

Лечение

Специфического антидота нет. Лечение симптоматическое.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; ингибиторы VEGF/VEGFR (фактор роста эндотелия сосудов).

Код АТХ: L01FG01.

Механизм действия

Бевацизумаб – гуманизированное рекомбинантное гиперхимерное моноклональное антитело, которое селективно связывается с VEGF и нейтрализует его. Бевацизумаб ингибирует связывание фактора роста эндотелия сосудов с его рецепторами 1 и 2 типа (Flt-1, KDR) на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли.

Бевацизумаб содержит полностью человеческие каркасные участки с определяющими комплементарность участками гиперхимерного антитела мыши, которые связываются с VEGF.

Бевацизумаб получают по технологии рекомбинантной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в системе для экспрессии, представленной клетками яичников китайского хомячка. Бевацизумаб состоит из 214 аминокислот и имеет молекулярный вес около 149000 дальтон.

Фармакодинамические эффекты

Введение бевацизумаба приводит к подавлению метастатического прогрессирования заболевания и снижению микрососудистой проницаемости при различных опухолях человека, включая рак ободочной кишки, молочной железы, поджелудочной железы и предстательной железы.

5.2. Фармакокинетические свойства

Изучалась фармакокинетика бевацизумаба после внутривенного введения (в/в) в различных дозах (0,1–10 мг/кг каждую неделю; 3–20 мг/кг каждые 2 или 3 недели; 5 мг/кг каждые 2 недели или 15 мг/кг каждые 3 недели) у пациентов с различными солидными опухолями.

Фармакокинетика бевацизумаба, как и других антител, описывается двухкамерной моделью. Распределение бевацизумаба характеризуется низким клиренсом, низким объемом распределения в центральной камере (V_c) и длительным периодом полувыведения, что позволяет добиться поддержания необходимой терапевтической концентрации препарата в плазме при введении 1 раз в 2–3 недели.

Клиренс бевацизумаба не зависит от возраста пациента.

По данным популяционного фармакокинетического мета-анализа значимого различия фармакокинетики бевацизумаба в зависимости от расы при включении в анализ массы тела или в зависимости от возраста не отмечалось (корреляция между клиренсом креатинина и возрастом пациента отсутствует [медиана возраста – 59 лет, а 5-й и 95-й процентиля – 37 и 76 лет]).

Клиренс бевацизумаба на 30 % выше у пациентов с низким уровнем альбумина и на 7 % выше у пациентов с большой опухолевой массой по сравнению с пациентами со средними значениями альбумина и опухолевой массы.

Распределение

V_c составляет 2,73 л и 3,28 л у женщин и мужчин, соответственно, что соответствует объему распределения иммуноглобулинов класса G (IgG) и других моноклональных антител. Объем распределения в периферической камере (V_p) составляет 1,69 л и 2,35 л у женщин и мужчин, соответственно, при назначении бевацизумаба с другими противоопухолевыми препаратами. После коррекции дозы с учетом массы тела у мужчин V_c на 20 % больше, чем у женщин.

Биотрансформация

После однократного в/в введения ^{125}I -бевацизумаба его метаболические характеристики

аналогичны характеристикам природной IgG молекулы, которая не связывается с VEGF.

Метаболизм и выведение бевацизумаба соответствует метаболизму и выведению эндогенного IgG, т.е. в основном осуществляется путем протеолитического катаболизма во всех клетках организма, включая эндотелиальные клетки, а не через почки и печень. Связывание IgG с неонатальными рецепторами к кристаллизирующему фрагменту IgG (FcRn-рецепторами) защищает его от клеточного метаболизма и обеспечивает длительный период полувыведения.

Элиминация

Фармакокинетика бевацизумаба в диапазоне доз от 1,5 до 10 мг/кг в неделю имеет линейный характер

Клиренс бевацизумаба составляет 0,188 л/сутки у женщин и 0,220 л/сутки у мужчин.

После коррекции дозы с учетом массы тела у мужчин клиренс бевацизумаба на 17 % больше, чем у женщин. Согласно двухкамерной модели, период полувыведения для женщин составляет 18 дней, а для мужчин – 20 дней.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста (старше 65 лет)

Не выявлено значимого различия фармакокинетики бевацизумаба в зависимости от возраста.

Дети и подростки

Фармакокинетику бевацизумаба оценивали у пациентов в клинических исследованиях 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

Безопасность и эффективность бевацизумаба у пациентов с почечной недостаточностью не изучалась, т.к. почки не являются основными органами метаболизма и выведения бевацизумаба.

Печеночная недостаточность

Безопасность и эффективность бевацизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась, т.к. печень не является основным органом метаболизма и выведения бевацизумаба.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенный и мутагенный потенциал бевацизумаба не изучался.

При введении животным бевацизумаба наблюдалось эмбриотоксическое и тератогенное действие.

У активно растущих животных с открытыми зонами роста применение бевацизумаба ассоциировалось с дисплазией хрящевой пластины.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

α , α -трегалозы дигидрат.

Натрия дигидрофосфата моногидрат.

Натрия гидрофосфат безводный.

Полисорбат 20 (твин 20).

Вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

Препарат фармацевтически несовместим с растворами декстрозы.

Данный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Не замораживать!

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 4,0 или 16,0 мл препарата во флаконах вместимостью 5 мл или 20 мл из бесцветного боросиликатного стекла типа I, укупоренных пробками из хлорбутила или бромбутила с покрытием FluroTec и завальцованных алюминиевыми колпачками с пластиковой крышечкой типа флип-офф.

По 1 флакону в прозрачном блистере из пленки ПВХ или ПЭТ вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Инструкция по разведению лекарственного препарата перед применением

Перед применением раствор необходимо осмотреть на предмет механических включений и изменений цвета.

Бевацизумаб не содержит противомикробного консерванта, поэтому необходимо обеспечивать стерильность приготовленного раствора и использовать его немедленно.

Необходимое количество препарата разводят до требуемого объема 0,9 % раствором натрия хлорида с соблюдением правил асептики. Концентрация бевацизумаба в приготовленном растворе должна находиться в пределах 1,4–16,5 мг/мл.

Утилизация неиспользованного препарата или с истекшим сроком годности должна проводиться в соответствии с требованиями лечебного учреждения.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Нанолек» (ООО «Нанолек»)

127055, г. Москва, улица Бутырский вал, д. 68/70, стр. 1, этаж 2, пом. I, ком. 23–37.

Телефон: +7 (495) 648–26–87

Электронная почта: info@nanolek.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Нанолек» (ООО «Нанолек»)

127055, г. Москва, улица Бутырский вал, д. 68/70, стр. 1, этаж 2, пом. I, ком. 23–37.

Телефон: +7 (495) 648–26–87

Электронная почта: info@nanolek.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001318)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 19.10.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

08/2024

Общая характеристика лекарственного препарата СТИБЕВАРА доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>