

**ВЕДЕНИЕ
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ,
связанных с применением
бевацизумаба**

Информационная брошюра для врачей

ОГЛАВЛЕНИЕ

Механизм действия

Показания

Противопоказания

Переносимость

Нежелательные эффекты

Предупреждение | мониторинг | ведение

Гипертензия

Протеинурия

Осложнения заживления ран

Перфорации желудочно-кишечного тракта

Артериальная тромбоэмболия (АТЭ)

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

Кровоизлияние/кровотечение

Критерии приостановки и прекращения терапии

Взаимодействие с другими препаратами

Информация для пациентов

Контрольные обследования

Ссылки

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Бевацизумаб является вариантом лечения различных видов распространенного рака. Бевацизумаб сделал антиангиогенную терапию краеугольным камнем современного лечения рака.

Клинические исследования с использованием ингибитора ангиогенеза проводились примерно для 50 различных видов рака. В настоящее время препарат бевацизумаб одобрен для лечения распространенного колоректального рака, рака молочной железы, легких и почек, рака яичников, рака шейки матки и глиобластомы.^{1,2} Его механизмом действия является ингибирование развития кровеносных сосудов, необходимых для роста опухоли. Ключевой фактор развития этих опухолевых кровеносных сосудов – фактор роста эндотелия сосудов (VEGF – vascular endothelial growth factor).

Бевацизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к VEGF. Антитело к VEGF перехватывает факторы роста, вырабатываемые опухолью. Таким образом, бевацизумаб препятствует связыванию VEGF с рецепторами VEGF на эндотелиальных клетках. Это предотвращает образование новых кровеносных сосудов и перекрывает поступление в опухоль питательных веществ и кислорода.

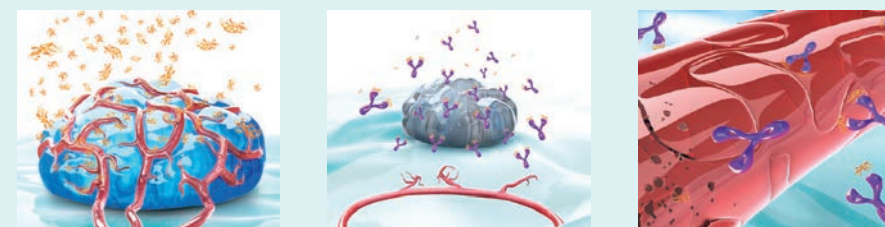
Рис. 1. VEGF способствует ангиогенезу опухоли на ранней стадии²⁻⁹



VEGF	VEGF bFGF TGF-β1	VEGF bFGF TGF-β1 PLGF	VEGF bFGF TGF-β1 PD-ECGF	VEGF bFGF TGF-β1 PD-ECGF Плейотропин
------	------------------------	-----------------------------	--------------------------------	---

VEGF, вырабатываемый опухолью, стимулирует образование новых кровеносных сосудов. Таким образом опухоль обеспечивает поступление кислорода и питательных веществ.

Рис. 2. Бевацизумаб способствует повышению эффективности терапии с помощью различных механизмов действия¹⁰⁻³³



Дегенерация
существующих
опухолевых сосудов¹⁰⁻¹²

Ингибирование роста
новых кровеносных
сосудов¹⁰⁻²⁶

Нормализация
проницаемости
сосудов¹⁹⁻²¹

СТАБИЛЬНО ВЫСОКАЯ
ЧАСТОТА ОТВЕТА²⁷⁻³⁰

КОНТРОЛЬ РОСТА
ОПУХОЛИ³¹⁻³³

УМЕНЬШЕНИЕ АСЦИТА
И ПЛЕВРАЛЬНОГО
ВЫПОТА^{11,12,20,23-27}

Бевацизумаб связывает VEGF и таким образом блокирует его взаимодействие с рецепторами VEGF. Снижается кровоснабжение опухоли, и нормализуется проницаемость сосудов.

Обратитесь к инструкции по применению для получения более подробной и дополнительной информации

ПОКАЗАНИЯ

Бевацизумаб одобрен в РФ для применения по следующим показаниям:²



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.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Прежде чем начинать терапию бевацизумабом, ответьте на следующие вопросы. Терапия бевацизумабом возможна только в том случае, если на все вопросы будет получен отрицательный ответ.²

Контрольный список вопросов: противопоказания к терапии препаратом бевацизумаб²

	Да	Нет
• Есть ли у пациента аллергия на активный ингредиент или один из неактивных ингредиентов, которые перечислены в списке ингредиентов? ²	☐	☐
• Есть ли у пациента аллергия на продукты из клеток яичника китайского хомяка или другие рекомбинантные человеческие или гуманизированные антитела? ²	☐	☐
• Беременна ли пациентка? ²	☐	☐
• Было ли у пациента недавно кровотечение или кровохарканье? ²	☐	☐

ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Большинство нежелательных эффектов, связанных с бевацизумабом, незначительны или умеренны (1-я/2-я степень согласно Общим терминологическим критериям нежелательных явлений Национального института рака (NCI–CTCAE – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Ad-verse Events) и легко поддаются лечению.³⁴

■ Многие из возможных тяжелых нежелательных эффектов можно избежать благодаря тщательному мониторингу и ведению пациентов во время терапии.³⁵

В числе нежелательных явлений, связанных с применением бевацизумаба по поводу всех типов опухолей и наблюдаемых в клинических исследованиях, отмечены: кровоизлияние/кровотечение, протеинурия, гипертензия, венозная тромбоэмболия (ВТЭ), артериальная тромбоэмболия (АТЭ), перфорации желудочно-кишечного тракта, свищи и осложнения заживления ран.²

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

ГИПЕРТЕНЗИЯ

У пациентов, получавших бевацизумаб, была повышена частота возникновения гипертензии. Из клинических данных по безопасности препарата известно, что частота возникновения гипертензии при применении бевацизумаба связана с дозировкой².

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Прежде чем начинать терапию бевацизумабом, следует установить должный контроль существующей гипертензии. Информация о влиянии бевацизумаба на пациентов с нелеченой на момент начала лечения гипертензией отсутствует. Терапия бевацизумабом может быть начата немедленно у пациентов без гипертензии или с контролируемой гипертензией.²



МОНИТОРИНГ

Во время терапии следует регулярно проверять артериальное давление пациента. Рекомендуется проверять артериальное давление до и после первой дозы бевацизумаба, а затем перед каждой дозой бевацизумаба (т.е. каждые 2–3 недели). Гипертензия, связанная с бевацизумабом, может развиваться в любое время в течение курса терапии, хотя чаще всего она наблюдается в течение первого года.³⁵

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ГИПЕРТЕНЗИИ ПО NCI-CTCAE

В табл. 2 перечислены критерии классификации гипертензии по степени тяжести согласно NCI-CTCAE версии 3.0.

Табл. 2. Критерии классификации гипертензии по степени тяжести согласно NCI-CTCAE версии 3.0³⁶

Степень 1	Бессимптомное транзиторное (< 24 ч) повышение диастолического АД на 20 мм рт. ст. или до > 150/100, если ранее было в пределах нормы; вмешательство не показано
Степень 2	Рецидивирующее, или персистирующее (≥ 24 ч), или симптоматическое повышение АД на > 20 мм рт. ст. (диастолическое) или до > 150/100 мм рт. ст., если ранее давление было в пределах нормы. Может быть показан один антигипертензивный препарат
Степень 3	Требуется более одного антигипертензивного препарата или более интенсивная терапия
Степень 4	Угрожающие жизни последствия (например, гипертонический криз)

ВЕДЕНИЕ

Гипертензия обычно хорошо контролируется пероральными антигипертензивными препаратами, подобранными индивидуально. Если тяжелая гипертензия не может надлежащим образом контролироваться с помощью антигипертензивной терапии или если у пациента произошел гипертонический криз либо имеется энцефалопатия, терапия Бевацизумабом должна быть прекращена на неопределенный срок.^{35,37} Пациенты, у которых терапия бевацизумабом была прекращена из-за гипертензии, должны в течение следующих 4–6 месяцев контролировать артериальное давление.

На рис. 4 показан алгоритм лечения гипертензии у пациентов, получающих бевацизумаб.

Рис. 4. Ведение гипертензии во время терапии препаратом бевацизумаб^{35,37}



ПРОТЕИНУРИЯ

Имеются данные о том, что протеинурия может возникать во время терапии бевацизумабом и что ее возникновение зависит от дозировки. В клинических исследованиях сообщали о протеинурии у 0,7–38% пациентов, получавших бевацизумаб. У пациентов, получавших бевацизумаб в сочетании с химиотерапией, этот показатель был выше, чем у пациентов, получавших только химиотерапию.²

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Пациенты с артериальной гипертензией в анамнезе могут быть подвержены большему риску развития протеинурии во время терапии бевацизумабом. Перед началом терапии бевацизумабом все пациенты должны быть обследованы на предмет протеинурии.²

При выявлении протеинурии пациента следует направить к нефрологу для дальнейшего обследования, прежде чем начинать терапию бевацизумабом.³⁷

МОНИТОРИНГ

Протеинурия, как правило, бессимптомна. Поэтому анализ мочи с использованием тест-полосок должен выполняться перед каждым циклом терапии бевацизумабом: в случае получения значения тест-полоски $\geq 2+$ следует измерить общее количество белка в 24-часовом анализе мочи.³⁸

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПРОТЕИНУРИИ ПО NCI-CTCAE

В табл. 3 перечислены критерии классификации протеинурии по степени тяжести согласно NCI-CTCAE версии 3.0.

Табл. 3. Критерии классификации протеинурии по степени тяжести согласно NCI-CTCAE версии 3.0³⁶

Степень 1	1+ или 0,15–1,0 г/24 часа
Степень 2	От 2+ до 3+ или 1,0–3,5 г/24 часа
Степень 3	4+ или > 3,5 г/24 часа
Степень 4	Нефротический синдром

ВЕДЕНИЕ

В большинстве клинических исследований значения белка в моче ≥ 2 г за 24 часа приводили к прерыванию терапии бевацизумабом до достижения показателя < 2 г за 24 часа. У пациентов с протеинурией 4-й степени (нефротический синдром) лечение должно быть прекращено окончательно.²

ОСЛОЖНЕНИЯ ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН

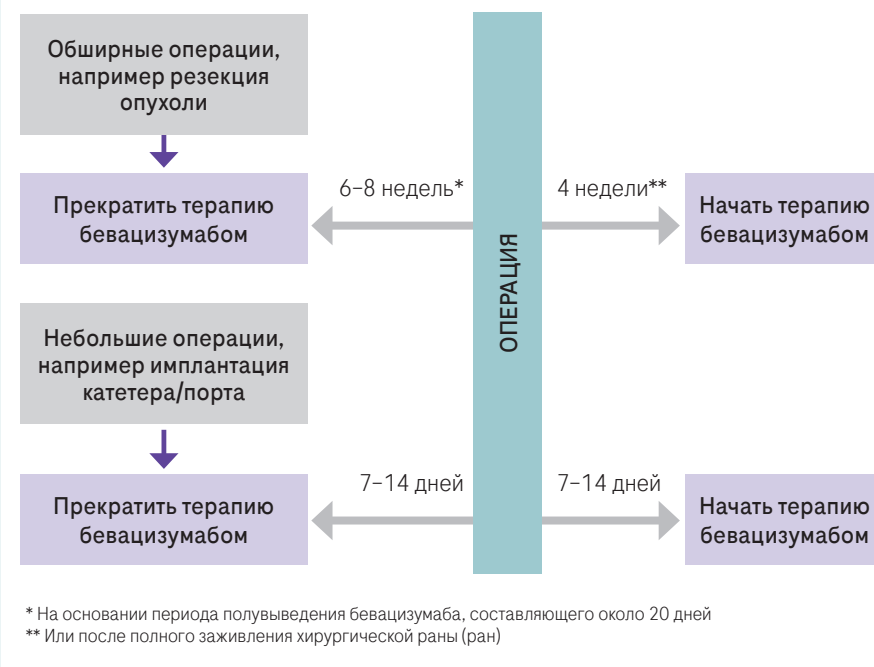
Бевацизумаб может повлиять на заживление ран.²

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Терапия бевацизумабом должна быть прекращена по крайней мере за 6–8 недель до проведения обширной плановой операции из-за риска послеоперационного кровотечения и осложнений заживления ран и должна быть возобновлена не ранее чем через 28 дней после обширной операции или только после полного заживления хирургических ран. Небольшие операции, такие как имплантация катетера или порта, могут быть выполнены во время терапии, если между введением дозы бевацизумаба и вмешательством остается 7–14 дней.³⁵

На рис. 5 представлены рекомендации по прекращению терапии бевацизумабом до и после обширных и незначительных операций. Были сообщения о редких случаях некротизирующего фасциита при применении бевацизумаба, в некоторых из которых исход был летальным. Большинство этих случаев имели место у пациентов с факторами риска, такими как иммуносупрессия, осложнения заживления ран, перфорация желудочно-кишечного тракта или образование свищей.²

Рис. 5. Рекомендуемые перерывы в терапии бевацизумабом у пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству³⁵



МОНИТОРИНГ

Осложнения заживления ран могут проявляться в виде расхождения краев раны, небольшого кровотечения пятнами и кровотечения как такового.³⁵ За пациентами, получающими бевацизумаб, которым требуется срочная операция, необходимо тщательно наблюдать.³⁸

ВЕДЕНИЕ

Пациенты с осложнениями заживления ран во время терапии должны прекратить терапию бевацизумабом до полного заживления ран. У пациентов с расхождением краев раны, требующим лечения, терапия бевацизумабом должна быть прекращена на неопределенный срок.^{35,38} Пациенты с некротизирующим фасциитом должны прекратить терапию бевацизумабом и немедленно начать соответствующее лечение.

ПЕРФОРАЦИИ И СВИЩИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Пациенты, получающие терапию бевацизумабом, могут быть подвержены повышенному риску развития перфорации желудочно-кишечного тракта или перфорации желчного пузыря. Форма и тяжесть этих явлений варьировались от наличия свободного воздуха при рентгенографии брюшной полости, которое исчезло без лечения, до приведшей к летальному исходу перфорации кишечника с абсцессом брюшной полости. В некоторых случаях причиной была интраабдоминальная инфекция, являющаяся результатом язвы желудка, некроза опухоли, дивертикулита или связанного с химиотерапией колита.

В клинических исследованиях зарегистрированы перфорации желудочно-кишечного тракта с частотой менее 1% у пациентов с метастатическим раком молочной железы или неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого и до 2% у пациентов с метастатическим колоректальным раком, метастатической почечноклеточной карциномой или раком яичников, получавших терапию первой линии. Случаи перфорации желудочно-кишечного тракта также наблюдались у пациентов с рецидивирующей глиобластомой.

Около трети случаев тяжелой перфорации желудочно-кишечного тракта заканчивались летальным исходом, что соответствует 0,2–1% всех пациентов, получавших терапию бевацизумабом.²

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ | МОНИТОРИНГ

Общие факторы риска возникновения перфораций включают хирургическое вмешательство на желудочно-кишечном тракте в анамнезе, хронические воспалительные заболевания кишечника и свищи в анамнезе.^{39,41} Интраабдоминальный воспалительный процесс может быть фактором риска возникновения перфораций желудочно-кишечного тракта у пациентов с метастатическим колоректальным раком. Ранние симптомы перфорации желудочно-кишечного тракта включают тошноту и рвоту, запор, температуру > 38 °C и внезапную острую боль в животе.^{35,38} У пациенток с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки, получающих терапию бевацизумабом, может быть повышен риск образования свищей между влагалищем и желудочно-кишечным трактом (кишечно-вагинальные свищи). У пациенток с персистирующим, рецидивирующим

или метастатическим раком шейки матки наблюдались перфорации желудочно-кишечного тракта (любой степени) (исследование GOG-0240). Все эти пациенты ранее подверглись облучению органов малого таза.²

СВИЩИ ВНЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

У пациентов, получающих терапию бевацизумабом, может быть повышен риск образования свищей (см. «Нежелательные явления»).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПЕРФОРАЦИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПО NCI-CTCAE

В табл. 4 перечислены критерии классификации перфораций желудочно-кишечного тракта по степени тяжести согласно NCI-CTCAE версии 3.0.

Табл. 4. Критерии классификации перфораций желудочно-кишечного тракта по степени тяжести согласно NCI-CTCAE версии 3.0³⁶

Степень 1	Бессимптомные; только рентгенографические данные
Степень 2	Показано медицинское вмешательство; показано в/в введение жидкости в течение < 24 ч
Степень 3	Показано в/в введение жидкости, питание через зонд или полное парентеральное питание в течение ≥ 24 ч; показано хирургическое вмешательство
Степень 4	Угрожающие жизни последствия

ВЕДЕНИЕ

У пациентов с перфорацией желудочно-кишечного тракта терапия бевацизумабом должна быть прекращена на неопределенный срок.² Пациентам с перфорацией ЖКТ обычно требуется хирургическое вмешательство. Если перфорация выявлена на ранней стадии, ее возможно лечить нехирургическим путем. Нехирургическое лечение включает: антибиотики, дренирование, дренирование абсцесса, отдых желудочно-кишечного тракта и парентеральное питание.³⁵ У пациентов с трахеоезофагеальными свищами или другими свищами 4-й и более высокой степени тяжести необходимо прекратить терапию бевацизумабом на неопределенный срок. Имеются лишь ограниченные сведения о продолжении терапии бевацизумабом у пациентов с другими свищами. При развитии внутренних свищей за пределами желудочно-кишечного тракта следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии бевацизумабом.²

АРТЕРИАЛЬНАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ (АТЭ)

В клинических исследованиях частота артериальной тромбоэмболии, включая инсульты, транзиторные ишемические атаки (ТИА) и инфаркты миокарда, была выше у пациентов, получающих бевацизумаб в сочетании с химиотерапией, чем у пациентов, получающих только химиотерапию.

Общая частота возникновения артериальных тромбоэмболических явлений при применении бевацизумаба составила 3,8% по сравнению с 1,7% в контрольной группе, при этом смертность составила 0,8% против 0,5% случаев.²

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ | МОНИТОРИНГ

Пациенты с тромбоэмболией в анамнезе, сахарным диабетом или в возрасте 65 лет и старше, особенно с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, подвержены повышенному риску АТЭ во время терапии бевацизумабом в сочетании с химиотерапией. При лечении таких пациентов бевацизумабом следует проявлять осторожность.²

В соответствии с рекомендациями по профилактике АТЭ среди населения, в целом лечение аспирином (< 325 мг/сут) также подходит для пациентов, получающих бевацизумаб, и для пациентов с повышенным риском АТЭ.³⁵ Поскольку и аспирин, и бевацизумаб связаны с риском кровотечения, за пациентами следует внимательно наблюдать.³⁵

ВЕДЕНИЕ АТЭ

АТЭ следует лечить с использованием стандартных подходов. У пациентов, у которых на фоне терапии бевацизумабом развилась АТЭ любой степени, следует прекратить терапию бевацизумабом на неопределенный срок.²

У пациентов с артериальной тромбоэмболией в анамнезе терапия бевацизумабом может быть начата не ранее чем через 6 недель после этого явления при условии стабильного состояния пациента и отсутствия у него симптомов.³⁵

ВЕНОЗНАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ (ВТЭ)

Пациенты, получающие терапию бевацизумабом, могут быть подвержены риску развития венозной тромбоэмболии, включая тромбоэмболию легочной артерии.²

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Пациенты с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки, получающие терапию бевацизумабом, могут быть подвержены повышенному риску развития венозных тромбоэмболических явлений.²

МОНИТОРИНГ | ВЕДЕНИЕ

Пациентам с угрожающим жизни (4-й степени) венозным тромбоэмболическим явлением, включая тромбоэмболию легочной артерии, следует прекратить терапию бевацизумабом; за пациентами с венозными тромбоэмболическими явлениями ≤ 3-й степени тяжести следует внимательно наблюдать.²

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ВТЭ ПО NCI-CTCAE

В табл. 5 перечислены критерии классификации ВТЭ по степени тяжести согласно NCI-CTCAE версии 3.0.

Табл. 5. Критерии классификации ВТЭ по степени тяжести согласно NCI-CTCAE версии 3.0³⁶

Степень 1	Венозный тромбоз (например, тромбоз поверхностных вен ног)
Степень 2	Венозный тромбоз (например, неосложненный тромбоз глубоких вен), показано вмешательство
Степень 3	ВТЭ (например, неосложненная тромбоэмболия легочной артерии), показано медицинское вмешательство
Степень 4	Тромбоэмболическое явление (например, тромбоэмболия легочной артерии), угрожающее жизни, показано экстренное вмешательство

КРОВОИЗЛИЯНИЕ / КРОВОТЕЧЕНИЕ

У пациентов, получающих терапию бевацизумабом, повышен риск кровотечения, особенно связанного с опухолью.

В клинических исследованиях применения по всем показаниям общая частота геморрагических явлений 3–5-й степени тяжести по NCI–CTC у пациентов, получавших бевацизумаб, составляла от 0,4% до 6,5%, в то время как в контрольной группе, получавшей только химиотерапию, она составляла от 0% до 2,9%.

Геморрагическими явлениями были, главным образом, кровотечения, связанные с опухолью (см. ниже), и незначительное кожно-слизистое кровотечение (например, носовое).²

Во всех клинических исследованиях с использованием бевацизумаба кожно-слизистые кровотечения наблюдались у 50% пациентов, получавших терапию бевацизумабом. Обычно возникавшее носовое кровотечение 1-й степени длилось менее 5 минут, разрешалось без медицинского вмешательства и не требовало внесения изменений в режим терапии бевацизумабом; реже возникало незначительное кровотечение из слизистой оболочки и вагинальное кровотечение более легкой степени. По-видимому, это явление связано с дозировкой.²

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Информация о профиле безопасности бевацизумаба у пациентов с врожденными нарушениями свертываемости крови и приобретенной коагулопатией, а также у пациентов, получавших антикоагулянты в полных дозах в качестве терапии по поводу тромбозмболии до начала терапии бевацизумабом, отсутствует, поскольку такие пациенты исключались из клинических исследований. Поэтому следует проявлять осторожность, прежде чем начинать терапию бевацизумабом у таких пациентов.²

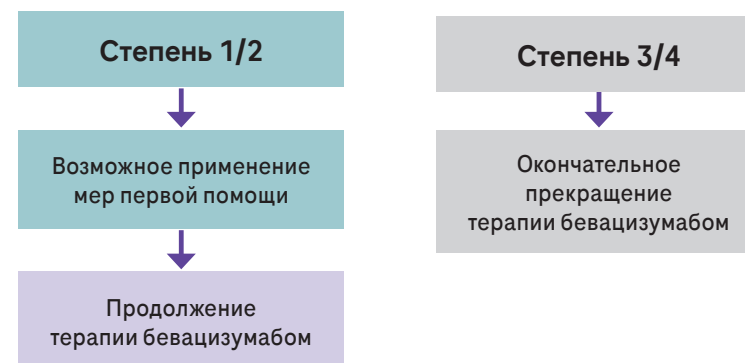
О пациентах, принимавших антикоагулянты в профилактических целях, имеется лишь ограниченная информация. Однако частота геморрагических явлений 3-й и более высокой степени тяжести у этих пациентов, судя по всему, была не выше. То же самое относится и к пациентам, у которых во время терапии бевацизумабом развился венозный тромбоз и которые получали бевацизумаб одновременно с варфарином в полных дозах.²

МОНИТОРИНГ / ВЕДЕНИЕ

При легких носовых кровотечениях пациент должен наклонить голову вперед и зажать нос между большим и указательным пальцами, пока кровотечение не прекратится само по себе. Если носовое кровотечение не прекращается через 10–15 минут или пациент чувствует сильное головокружение либо падает в обморок, следует сообщить об этом лечащему врачу.

Как уже описывалось, большинство геморрагических явлений, которые возникают в связи с терапией бевацизумабом, имеют легкую степень тяжести и легко поддаются лечению с помощью стандартных мер первой помощи; в таких случаях прекращения терапии бевацизумабом не требуется.³⁴ У пациентов с кровотечениями 3-й или 4-й степени тяжести в период терапии бевацизумабом эта терапия должна быть прекращена.²

Рис. 6. Ведение кровоизлияния/кровотечения у пациентов, получающих терапию бевацизумабом³⁴



ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ КРОВОИЗЛИЯНИЙ / КРОВОТЕЧЕНИЙ ПО NCI-CTCAE

В табл. 6 перечислены критерии классификации кровоизлияний/кровотечений по степени тяжести согласно NCI-CTCAE версии 3.0.

Табл. 6. Определение степени тяжести кровоизлияний/кровотечений по NCI-CTCAE³⁶

Степень 1	Легкое; вмешательство не показано
Степень 2	Показаны симптоматическое лечение и медицинское вмешательство или небольшая каутеризация
Степень 3	Показаны переливание крови, интервенционное радиологическое, эндоскопическое или хирургическое вмешательство; лучевая терапия (гемостаз в месте кровотечения)
Степень 4	Угрожающие жизни последствия; показано значительное экстренное вмешательство

КРИТЕРИИ ПРИОСТАНОВКИ И ПРЕКРАЩЕНИЯ ТЕРАПИИ

Критерии для приостановки терапии бевацизумабом:²

- Тяжелая гипертензия, требующая медикаментозного лечения (> 150/100 мм рт. ст.)
- Протеинурия с ≥ 2 г протеина/24 ч
- Осложнения заживления ран
- Плановая операция

Критерии для окончательного прекращения терапии бевацизумабом:²

- Резистентная к терапии гипертензия, гипертонический криз или гипертоническая энцефалопатия
- Протеинурия 4-й степени (нефротический синдром)
- Артериальные тромбоэмболические явления
- Угрожающие жизни (4-я степень) венозные тромбоэмболические явления, в том числе тромбоэмболия легочной артерии
- Кровотечения 3-й и 4-й степени
- Перфорация желудочно-кишечного тракта
- Трахеозофагеальные свищи или другие свищи 4-й степени
- Внутрочерепное кровотечение
- У пациентов с некротизирующим фасциитом терапия бевацизумабом должна быть прекращена и немедленно должно быть начато соответствующее лечение

Обратитесь к инструкции по применению для получения более подробной и дополнительной информации

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ БЕВАЦИЗУМАБА

Результаты фармакокинетического популяционного анализа не выявили каких-либо клинически значимых фармакокинетических взаимодействий одновременно проводимой химиотерапии и бевацизумаба. У пациентов, получавших монотерапию бевацизумабом, не было статистически или клинически значимых различий в клиренсе бевацизумаба по сравнению с пациентами, получавшими бевацизумаб в комбинации с интерфероном альфа-2а или другими химиотерапевтическими препаратами (ИФЛ, 5-ФУ/ЛВ, карбоплатин – паклитаксел, капецитабин, доксорубин или цисплатин/гемцитабин).²

ВЛИЯНИЕ БЕВАЦИЗУМАБА НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ДРУГИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Как показали результаты соответствующего исследования взаимодействия (AVF3135g), бевацизумаб не оказывает значимого влияния на фармакокинетику иринотекана или его активного метаболита SN-38.

Результаты исследования (NP18587) у пациентов с метастатическим колоректальным раком показали, что бевацизумаб не оказывает какого-либо значимого влияния на фармакокинетику капецитабина и его метаболита или на фармакокинетику оксалиплатина (после определения содержания свободной платины и общего содержания платины).

Результаты исследования BO17704 не продемонстрировали какого-либо значимого влияния бевацизумаба на фармакокинетику цисплатина. В связи с высокой вариабельностью у пациентов и ограниченным количеством тестируемых пациентов результаты исследования BO17704 не позволяют сделать достоверный вывод о влиянии бевацизумаба на фармакокинетику гемцитабина.

КОМБИНАЦИЯ БЕВАЦИЗУМАБА И СУНИТИНИБА

В двух клинических исследованиях у пациентов с метастатической почечноклеточной карциномой сообщалось о микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА) у 7 из 19 пациентов, получавших бевацизумаб (10 мг/кг каждые две недели) в комбинации с сунитинибом (50 мг ежедневно). МАГА — это гемолитическое нарушение, при котором могут проявляться фрагментация эритроцитов, анемия и тромбоцитопения. Кроме того, у некоторых из этих пациентов наблюдались гипертензия (включая гипертонический криз), повышение уровня креатинина и неврологические симптомы. Все эти явления были обратимы после прекращения применения бевацизумаба и сунитиниба.²

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Безопасность и эффективность одновременного применения лучевой терапии и терапии бевацизумабом не установлены.²

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

Пациентам не требуется никаких специальных инструкций (например, относительно приема пищи) перед инфузией.

Однако им следует напомнить об основных побочных эффектах терапии.

КОНТРОЛЬНЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ

ПРОВЕРКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ²

- До начала терапии и каждые 2–3 недели в течение терапии.
- У пациентов с гипертензией — чаще.

ПРОТЕИНУРИЯ²

- До начала терапии и регулярно во время терапии с использованием тест-полосок для мочи.
- Тщательный мониторинг и комплексное тестирование в случае развития протеинурии и прерывание терапии при ≥ 2 г белка/24 ч (до < 2 г белка/24 ч).

Ссылки

1. <http://www.clinicaltrials.gov/>
2. Бевацизумаб, инструкция по медицинскому применению от 10.07.2023.
3. Bergers G et al. Tumorigenesis and the angiogenic switch. Nat Rev Cancer 2003;3:401–10.
4. Kim KJ et al. Inhibition of vascular endothelial factor induced angiogenesis suppresses tumor growth in vivo. Nature 1993;362:841–4.
5. Ferrara N et al. The biology of VEGF and its receptors. J. Nat Med 2003;9:669–76.
6. Inoue M et al. VEGF-A has a critical, nonredundant role in angiogenic switching and pancreatic cell carcinogenesis. Cancer Cell 2002;1:193–202.
7. Mlynk O et al. Neutralizing anti-vascular endothelial growth factor antibody inhibits further growth of established prostate cancer and metastases in a pre-clinical model. J Urol 1999;161:960–3.
8. Kumaran GC et al. Antiangiogenic drugs in ovarian cancer. Br J Cancer 2009;100:1–7.
9. Boock CA et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors flt and KDR in ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst 1995;87:506–16.
10. Baluk P et al. Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer. Curr Opin Genet Dev 2005;15:102–11.
11. Willett CG et al. Direct evidence that VEGF specific antibody bevacizumab has anti-vascular effect in human rectal cancer. Nat Med 2004;10:145–7.
12. O'Connor JP et al. Quantifying Antivascular Effects of Monoclonal Antibodies to Vascular Endothelial Growth Factor: Insights from Imaging. Clin Cancer Res 2009;15:6674–82.
13. Hurwitz H, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med 2004;350:2335–42.
14. Sandler A et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2006;355:2542–50.
15. Escudier B et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007;370:2103–11.
16. Miller K, et al. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2007;357:2666–76.
17. Mabuchi S et al. Maintenance Treatment with Bevacizumab Prolongs Survival in an In vivo Ovarian Cancer Model. Clin Cancer Res 2008;14:7781–9.
18. Gerber HP et al. Monotherapy or in Combination with Cytotoxic Therapy in Pharmacology and Pharmacodynamics of Bevacizumab as Preclinical Studies. Cancer Res 2005;65:671–80.
19. Prager GW et al. Targeting of VEGF-dependent transendothelial migration of cancer cells by bevacizumab. Mol Oncol 2010;4:150–60.
20. Yanagisawa M et al. Bevacizumab improves the delivery and efficacy of paclitaxel. Anticancer Drugs 2010;21:687–94.
21. Dickson PV et al. Bevacizumab-Induced Transient Remodeling of the Vasculature in Neuroblastoma Xenografts Results in Improved Delivery and Efficacy of Systemically Administered Chemotherapy. Clin Cancer Res 2007;13:3942–50.
22. Hu L et al. Vascular Endothelial Growth Factor Immunoneutralization Plus Paclitaxel Markedly Reduces Tumor Burden and Ascites in Athymic Mouse Model of Ovarian Cancer. Am J Pathol. 2002;161:1917–24.
23. Ribeiro SC et al. Monoclonal anti-vascular endothelial growth factor antibody reduces fluid volume in an experimental model of inflammatory pleural effusion. Respiratory 2009;14:1188–93.

24. Bellati F et al. Complete remission of ovarian cancer induced intractable malignant ascites with intraperitoneal bevacizumab. Immunological observations and a literature review. Invest New Drugs 2010;28:887–94.
25. Huynh H et al. Bevacizumab and rapamycin induce growth suppression in mouse models of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2008;49:52–60.
26. Ninomiya S et al. Effect of Bevacizumab, a Humanized Monoclonal Antibody to Vascular Endothelial Growth Factor, on Peritoneal Metastasis of MNK-45P Human Gastric Cancer in Mice. J Surg Res 2009;154:196–202.
27. Hurwitz H, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med 2004;350:2335–42.
28. Sandler A et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2006;355:2542–50 31.
29. Escudier B et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007;370:2103–11.
30. Miller K, et al. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2007;357:2666–76.
31. Mabuchi S et al. Maintenance Treatment with Bevacizumab Prolongs Survival in an In vivo Ovarian Cancer Model. Clin Cancer Res 2008;14:7781–9.
32. Wild R et al. Carboplatin selectively induces the VEGF stress response in endothelial cells: potentiation of antitumor activity by combination treatment with antibody to VEGF Int J Cancer 2004;110:343–51.
33. Gerber HP et al. Monotherapy or in Combination with Cytotoxic Therapy in Pharmacology and Pharmacodynamics of Bevacizumab as Preclinical Studies. Cancer Res 2005;65:671–80.
34. Miles D et al. Management of toxicity in patients receiving therapy with bevacizumab, Eur J Cancer Suppl 2008;6(6):29–39.
35. Shord SS. Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab. Am J Health Syst Pharm 2009;66:999–1013.
36. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (2017). Доступно по ссылке: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Доступ предоставлен 28 сентября 2020 г.
37. Saif MW et al. Incidence and management of bevacizumab-related toxicities in colorectal cancer. Expert Opin Drug Saf 2006;5:553–66.
38. Kabbinar F et al. Guidelines for the management of side effects of bevacizumab in patients with colorectal cancer. Cancer Therapy, 2008;6:327–40.
39. Sfakianos GP et al. The risk of gastrointestinal perforation and/or fistula in patients with recurrent ovarian cancer receiving bevacizumab compared to standard chemotherapy: A retrospective cohort study Gynecol Oncol 2009;114:424–26.
40. Tewari K et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. NEJM 2014;370:734–43.
41. Pujade-Lauraine E et al. Bevacizumab Combined with Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The Aurelia Open- Label Randomized Phase III Trial. JCO 2014; 32 (Issue 13):1302–08.



Чтобы ознакомиться с медицинской информацией по препарату бевацизумаб, отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке:
<https://www.roche.ru/resheniya/katalog/avastin>

Если Вам требуется распечатанная актуальная инструкция, свяжитесь с нами по телефону **+7 (495) 229 29 99**, и мы пришлем инструкцию по указанному Вами адресу.

АО «Рош-Москва»
107031, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Помещение I, этаж 1, комната 42
МФК «Галерея Неглиная»
Тел. +7 (495) 229-29-99
www.roche.ru

М-RU-00009478 ноябрь 2024 г.
Только для специалистов здравоохранения