ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
18.08.2025 № 1305
Реєстраційне посвідчення
№ UA/18148/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
ЗІРАБЕВ
(ZIRABEV)

Склад:
діюча речовина: bevacizumab;
1 мл концентрату для розчину для інфузій містить 25 мг бевацизумабу;
1 флакон (4 мл концентрату) містить 100 мг бевацизумабу або
1 флакон (16 мл концентрату) містить 400 мг бевацизумабу;
допоміжні речовини: сахароза, бурштинова кислота, динатрію едетат дигідрат, натрію гідроксид, полісорбат 80, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.
Основні фізико-хімічні властивості: прозора або злегка опалесцентна рідина, безбарвна або блідо-коричневого кольору.

Фармакотерапевтична група
Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби. Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла та кон'югати антитіла з лікарським засобом. Інгібітори фактора росту ендотелію судин / рецепторів факторів росту ендотелію судин.
Код АТХ L01F G01.

Фармакологічні властивості
Фармакодинаміка
Механізм дії
Зірабев є подібним біологічним лікарським засобом (біосиміляром). Бевацизумаб – рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло, отримане за допомогою ДНК-технології у клітинах яєчників китайського хом'ячка. Бевацизумаб зв'язується з фактором росту ендотелію судин (VEGF), ключовим фактором васкулогенезу та ангіогенезу, і тим самим пригнічує зв'язування VEGF з його рецепторами Flt-1 (VEGFR-1) та KDR (VEGFR-2) на поверхні ендотеліальних клітин. Нейтралізація біологічної активності фактора росту ендотелію судин призводить до зниження васкуляризації пухлин, нормалізує не уражені пухлиною судини, пригнічує утворення нових судин у пухлині, таким чином пригнічуючи ріст пухлини.
Фармакодинамічна дія
Введення бевацизумабу або його вихідного мишачого антитіла в моделі ксенотрансплантатів злоякісних пухлин у безтимусних мишей призводило до активної протипухлинної дії на пухлини у людини, в тому числі на пухлини ободової кишки, молочної залози, підшлункової залози та передміхурової залози. Прогресування метастатичного захворювання гальмувалося, а також знижувалася проникність мікросудинного русла.
Клінічна ефективність та безпека

Клінічне дослідження	Групи порівняння	Загальна виживаність, місяців (медіана)	Виживаність без прогресування, місяців (медіана)
Метастатичний колоректальний рак (мКРР), в комбінації з хіміотерапією (ХТ) на основі похідних фторпіримідину			
Перша лінія лікування мКРР*	Бевацизумаб 5 мг/кг 1 раз на 2 тижні + IFL, n = 402	20,3 (ВР 0,660; р-значення = 0,00004)	10,6 (ВР 0,54; р-значення < 0,0001)
	Плацебо + IFL, n = 411	15,6	6,2
Друга лінія лікування мКРР*	Бевацизумаб 10 мг/кг 1 раз на 2 тижні + FOLFOX-4, n = 293	13,0 (ВР 0,751; р-значення = 0,0012)	7,5 (ВР 0,518; р-значення < 0,0001)
	FOLFOX-4, n = 292	10,8	4,5
Продовження лікування бевацизумабом після першого прогресування мКРР*	Бевацизумаб + ХТ на основі фторпіримідину + іринотекан/оксаліплатин, n = 409	11,2 (ВР 0,81; р-значення = 0,0062)	5,7 (ВР 0,68; р-значення < 0,0001)
	ХТ на основі фторпіримідину + іринотекан/оксаліплатин, n = 410	9,8	4,1
Перша лінія лікування метастатичного раку молочної залози (мРМЗ)			
В комбінації з паклітакселом**	Бевацизумаб 10 мг/кг 1 раз на 2 тижні + паклітаксел, n = 368	26,5 (ВР 0,869; р-значення = 0,1374)	11,4 (ВР 0,421; р-значення < 0,0001)
	Паклітаксел, n = 354	24,8	5,8
В комбінації з капецитабіном**	Бевацизумаб 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні + капецитабін, n = 409	ВР 0,88; р-значення = 0,33	8,6 (ВР 0,69; р-значення = 0,0002)
	Плацебо + капецитабін, n = 206		5,7
Лікування нерезектабельного, розповсюдженого, метастатичного чи рецидивуючого неплоскоклітинного недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ) у комбінації з ХТ на основі похідних платини			
Перша лінія лікування*	Бевацизумаб 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні + карбоплатин/паклітаксел, n = 434	12,3 (ВР 0,80; р-значення = 0,003)	6,4 (ВР 0,65; р-значення < 0,0001)
	Карбоплатин/паклітаксел, n = 444	10,3	4,8
Лікування нерезектабельного, розповсюдженого, метастатичного чи рецидивуючого неплоскоклітинного недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ) з EGFR-активуючими мутаціями (EGFR — рецептор епідермального фактора росту)			
Перша лінія лікування у комбінації з ерлотинібом**	Бевацизумаб 15 мг/кг внутрішньовенно кожні 3 тижні + ерлотиніб 150 мг/добу перорально, n = 75	47,0 (ВР 0,81; р-значення = 0,3267)	16,0 (ВР 0,54; р-значення = 0,0015)
	Ерлотиніб (150 мг/добу перорально), n = 77	47,4	9,7
Лікування розповсюдженого та/або метастатичного нирково-клітинного раку (мНКР)			
Перша лінія лікування у комбінації з інтерфероном альфа-2а*	Бевацизумаб 10 мг/кг 1 раз на 2 тижні + інтерферон альфа-2а, n = 327	23,3 (ВР 0,91; р-значення = 0,3360)	10,2 (ВР 0,63; р-значення < 0,0001)
	Плацебо + інтерферон альфа-2а, n = 322	21,3	5,4
Лікування розповсюдженого епітеліального раку яєчників, фаллопієвої труби і первинного раку очеревини			
Перша лінія лікування у комбінації з карбоплатином і паклітакселом**	Карбоплатин/паклітаксел 6 циклів + бевацизумаб 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні до 15 місяців/ прогресування, n = 623	43,8 (ВР 0,88; р-значення = 0,0641)	14,7 (ВР 0,70; р-значення < 0,0001)

	6 циклів: карбоплатин/паклітаксел + плацебо до 15 місяців, n = 625	40,6	10,6
Перша лінія лікування у комбінації з карбоплатином і паклітакселом**	Карбоплатин/паклітаксел 6 циклів + бевацизумаб 7,5 мг/кг 1 раз на 3 тижні до 12 місяців/ прогресування, n = 764	57,4 (ВР 0,99; р-значення = 0,8910)	19,3 (ВР 0,86; р-значення = 0,0185)
	Карбоплатин/паклітаксел 6 циклів, n = 764	58,0	16,9
Лікування першого рецидиву, за умов чутливості до лікування препаратами платини**	Гемцитабін/карбоплатин 6–10 циклів + бевацизумаб 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні до прогресування, n = 242	33,6 (ВР 0,952; р-значення = 0,6479)	12,4 (ВР 0,52; р-значення < 0,0001)
	Гемцитабін/карбоплатин 6–10 циклів + плацебо до прогресування, n = 242	32,9	8,4
Лікування рецидиву, за умов нечутливості до лікування препаратами платини**	Топотекан або пегільований ліпосомальний доксорубіцин + бевацизумаб 10 мг/кг 1 раз на 2 тижні (або бевацизумаб 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні при комбінації з топотеканом в альтернативному дозуванні), n = 179	16,6 (ВР 0,870; р-значення = 0,2711)	6,7 (ВР 0,379; р-значення < 0,0001)
	Топотекан або пегільований ліпосомальний доксорубіцин, n = 182	13,3	3,4
Лікування персистуючого, рецидивуючого або метастатичного раку шийки матки			
У комбінації з паклітакселом і цисплатином, або, альтернативно, з паклітакселом і топотеканом дорослим пацієнтам, які не можуть отримувати терапію препаратами платини*	Паклітаксел і цисплатин або паклітаксел і топотекан + бевацизумаб 15 мг/кг 1 раз на 3 тижні до прогресування, n = 227	16,8 (ВР 0,74; р-значення = 0,0132)	8,3 (ВР 0,66; р-значення < 0,0001)
	Паклітаксел і цисплатин або паклітаксел і топотекан, n = 225	12,9	6,0

* Первинна кінцева точка – загальна виживаність.
** Первинна кінцева точка – виживаність без прогресування.
ВР – відносний ризик.
IFL – іринотекан, 5-фторурацил, лейковорин.
FOLFOX-4 – лейковорин, 5-фторурацил, оксаліплатин.
n – кількість пацієнтів.

Фармакокінетика
Фармакокінетичні дані щодо бевацизумабу отримані в 10 клінічних дослідженнях у пацієнтів із солідними пухлинами. В усіх клінічних дослідженнях бевацизумаб призначався у вигляді внутрішньовенної інфузії. Швидкість інфузії базувалася на переносимості, при цьому початкова тривалість інфузії становила 90 хвилин. Фармакокінетика бевацизумабу була лінійною в діапазоні доз від 1 до 10 мг/кг.
Розподіл
Типове значення центрального об'єму (V_c) становить 2,73 л і 3,28 л у жінок і чоловіків відповідно, що відповідає рівню, описаному для IgG та інших моноклональних антитіл.

Периферичний об'єм розподілу (Vp) становить 1,69 л і 2,35 л у жінок і чоловіків відповідно при застосуванні бевацизумабу з іншими антинеопластичними засобами. Після корегування дози з урахуванням маси тіла у чоловіків V_c на 20 % більший, ніж у жінок.

Біотрансформація

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

Виведення

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

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

Особливі групи пацієнтів

Був виконаний аналіз популяційної фармакокінетики з метою оцінки впливу демографічних характеристик у дорослих та педіатричних пацієнтів. У дорослих результати показали відсутність суттєвих відмінностей у фармакокінетиці бевацизумабу залежно від віку пацієнта.

Порушення функції нирок

Фармакокінетика бевацизумабу не вивчалася в клінічних дослідженнях у пацієнтів з порушенням функції нирок, оскільки нирки не є основним органом метаболізму та виведення бевацизумабу.

Порушення функції печінки

Фармакокінетика бевацизумабу не вивчалася в клінічних дослідженнях у пацієнтів з порушенням функції печінки, оскільки печінка не є основним органом метаболізму та виведення бевацизумабу.

Діти

Фармакокінетику бевацизумабу оцінювали у 152 дітей, підлітків та дорослих молодого віку (від 7 місяців до 21 року, від 5,9 до 125 кг) в 4 клінічних дослідженнях за допомогою популяційної фармакокінетичної моделі. Результати фармакокінетичних досліджень показали, що кліренс та об'єм розподілу бевацизумабу є порівнянними у педіатричних та молодих дорослих пацієнтів після нормалізації за масою тіла із тенденцією до зменшення експозиції зі зменшенням маси тіла. Дані свідчать про відсутність впливу віку пацієнта на фармакокінетику бевацизумабу з урахуванням маси тіла.

Фармакокінетику бевацизумабу було добре вивчено за допомогою ФК моделі педіатричної популяції для 70 пацієнтів у дослідженні BO20924 (від 1,4 до 17,6 року; від 11,6 до 77,5 кг) та 59 пацієнтів у клінічному дослідженні BO25041 (від 1 до 17 років; від 11,2 до 82,3 кг). У клінічному дослідженні BO20924 експозиція бевацизумабу була здебільшого нижчою порівняно з такою у типового дорослого пацієнта після застосування такої ж дози. У клінічному дослідженні BO20924 експозиція бевацизумабу була аналогічною експозиції типового дорослого пацієнта після застосування такої ж дози. В обох дослідженнях спостерігалася тенденція до зниження експозиції зі зменшенням маси тіла.

Клінічні характеристики

Показання

Лікування метастатичного колоректального раку у дорослих пацієнтів у комбінації з хіміотерапією на основі похідних фторпіримідину.

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

Лікування у дорослих пацієнтів нерезектабельного розповсюдженого, метастатичного чи рецидивуючого недрібноклітинного раку легень, за винятком переважно плоскоклітинної гістологічної картини:
- перша лінія лікування у комбінації з хіміотерапією на основі похідних платини.

Лікування у дорослих пацієнтів нерезектабельного розповсюдженого метастатичного чи рецидивуючого неплоскоклітинного недрібноклітинного раку легень з EGFR-активуючими мутаціями (EGFR — рецептор епідермального фактора росту):
- перша лінія лікування у комбінації з ерлотинібом.

Лікування розповсюдженого та/або метастатичного нирково-клітинного раку у дорослих пацієнтів:
- перша лінія лікування у комбінації з інтерфероном альфа-2а.

Лікування розповсюдженого (стадії III B, III C і IV за класифікацією Міжнародної федерації акушерства та гінекології (FIGO)) епітеліального раку яєчників, фаллопієвої труби і первинного раку очеревини у дорослих пацієнтів:
- перша лінія лікування у комбінації з карбоплатином і паклітакселом.

Лікування першого рецидиву епітеліального раку яєчників, фаллопієвої труби і первинного раку очеревини, чутливого до лікування препаратами платини у комбінації з карбоплатином та гемцитабіном або у комбінації з карбоплатином та паклітакселом у дорослих пацієнтів, які не отримували попередню терапію бевацизумабом або іншими інгібіторами VEGF або засобами, дія яких направлена на рецептор VEGF.

Лікування рецидивуючого епітеліального раку яєчників, фаллопієвої труби і первинного раку очеревини, резистентного до лікування препаратами платини у комбінації з паклітакселом, топотеканом або пегільованим ліпосомальним доксорубіцином у дорослих пацієнтів, які отримали не більше двох попередніх режимів хіміотерапії і які не отримували попередньої терапії бевацизумабом або іншими інгібіторами VEGF чи препаратами, дія яких направлена на рецептор VEGF.

Лікування персистуючого, рецидивуючого або метастатичного раку шийки матки у комбінації з паклітакселом і цисплатином або, альтернативно, паклітакселом і топотеканом у дорослих пацієнтів, які не можуть отримувати терапію препаратами платини.

Протипоказання

Підвищена чутливість до бевацизумабу або до будь-якого іншого компонента препарату.
Підвищена чутливість до препаратів на основі клітин яєчників китайського хом'яка або до інших рекомбінантних людських чи гуманізованих антитіл.
Вагітність (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Вплив антинеопластичних препаратів на фармакокінетику бевацизумабу

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

Вплив бевацизумабу на фармакокінетику інших антинеопластичних препаратів

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

Комбінація бевацизумабу та сунітинібу малату

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

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

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

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

Променева терапія

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

Моноклональні антитіла до рецепторів EGFR у комбінації з хіміотерапією, до складу якої входить бевацизумаб

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

Особливості застосування

Простежування

Задля покращення простежування медичних біологічних препаратів торговельна назва і номер серії введеного лікарського засобу повинні бути чітко задокументовані (або зазначені) в медичній документації пацієнта.

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

У пацієнтів, які отримують лікування препаратом Зірабев, існує підвищений ризик розвитку перфорації шлунково-кишкового тракту і жовчного міхура. Внутрішньочеревний запальний процес може бути фактором ризику перфорації ШКТ у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, тому необхідно проявляти обережність при лікуванні таких пацієнтів. Попереднє опромінення є фактором ризику перфорації ШКТ у пацієнтів, які отримують лікування препаратом Зірабев з приводу персистуючого, рецидивуючого або метастатичного раку шийки матки; всі пацієнти з перфорацією ШКТ мали опромінення в анамнезі. Лікування слід повністю припинити пацієнтам, у яких розвинулася перфорація шлунково-кишкового тракту.

Гастроінтестинально-вагінальні нориці в дослідженні GOG-0240

Пацієнти, які отримують лікування препаратом Зірабев з приводу персистуючого, рецидивуючого або метастатичного раку шийки матки, мають підвищений ризик розвитку

нориць між піхвою і будь-яким відділом ШКТ (гастроінтестинально-вагінальні нориці). Попереднє опромінення є основним фактором ризику розвитку гастроінтестинально-вагінальних нориць; всі пацієнти з гастроінтестинально-вагінальними норицями мали опромінення в анамнезі. Рецидив раку в ділянці, де проводилося попереднє опромінення, є додатковим важливим фактором ризику розвитку гастроінтестинально-вагінальних нориць.

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

У пацієнтів, які отримують лікування препаратом Зірабев, існує підвищений ризик виникнення нориць. Лікування препаратом Зірабев слід відмінити пацієнтам з трахеоезофагеальною норицею або норицею будь-якої локалізації 4 ступеня. Інформація щодо продовження застосування препарату Зірабев пацієнтам з іншими норицями обмежена.

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

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

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

Рідко повідомлялося про виникнення некротизуючого фасциїту, у тому числі з летальним наслідком, у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Зірабев. Цей стан звичайно є вторинним до ускладнення загоєння ран, шлунково-кишкової перфорації або утворення нориці. Таким чином, Зірабев слід відмінити пацієнтам, у яких розвинувся некротизуючий фасциїт, та невідкладно призначити їм відповідне лікування.

Артеріальна гіпертензія (див. розділ «Побічні реакції»)

У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Зірабев, спостерігалася підвищена частота виникнення артеріальної гіпертензії. Клінічні дані щодо безпеки дають змогу припустити, що частота випадків артеріальної гіпертензії залежить від дози бевацизумабу. Зірабев можна призначати лише хворим з попередньо компенсованою артеріальною гіпертензією. Немає даних щодо впливу препарату Зірабев у пацієнтів з неконтрольованою гіпертензією на час початку лікування.

Під час терапії препаратом Зірабев рекомендується проводити моніторинг артеріального тиску.

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

Аневризми та розсічення артерій

Застосування інгібіторів VEGF у пацієнтів з гіпертензією або без неї може сприяти утворенню аневризмів та/або розсічення артерій. Перш ніж розпочати лікування препаратом Зірабев, цей ризик слід ретельно розглянути у пацієнтів з такими факторами ризику, як артеріальна гіпертензія або аневризм в анамнезі.

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

У пацієнтів, які отримували Зірабев, рідко спостерігали симптоми, що свідчать про синдром зворотної задньої енцефалопатії. СЗЗЕ є неврологічною патологією, яка рідко зустрічається і проявляється, зокрема, такими симптомами: судоми, головний біль, порушення психічного стану, порушення зору, кіркова сліпота з асоційованою артеріальною гіпертензією або без неї. Підтвердити діагноз СЗЗЕ можна за допомогою методів візуалізації головного мозку, при цьому перевага надається магнітно-резонансній томографії (МРТ).

При розвитку СЗЗЕ слід проводити лікування специфічних симптомів, включаючи контроль артеріальної гіпертензії, та припинити терапію препаратом Зірабев. Безпека повторного курсу терапії препаратом Зірабев для таких пацієнтів не встановлена.

Протеїнурія (див. розділ «Побічні реакції»)

Ризик розвитку протеїнурії підвищений у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в анамнезі. Наявні дані свідчать, що протеїнурія усіх ступенів (загальні критерії небажаних явищ Національного інституту раку США, версія 3.0 [NCI-CTCAE v.3]) може бути пов'язана з дозою препарату. До початку і під час терапії препаратом Зірабев рекомендується моніторинг щодо протеїнурії. Протеїнурію 4 ступеня (нефротичний синдром) спостерігали у майже 1,4 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Зірабев. При розвитку нефротичного синдрому Зірабев необхідно відмінити.

Артеріальна тромбоемболія (див. розділ «Побічні реакції»)

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

Артеріальна тромбоемболія в анамнезі, діабет або вік понад 65 років асоціюються з підвищеним ризиком виникнення артеріальної тромбоемболії під час лікування препаратом Зірабев плюс хіміотерапія. При лікуванні таких пацієнтів необхідно виявляти обережність.

При розвитку артеріальної тромбоемболії Зірабев необхідно відмінити.

Венозна тромбоемболія (див. розділ «Побічні реакції»)

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

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

Лікування препаратом Зірабев необхідно припинити при виникненні тромбоемболії, що загрожує життю (4 ступеня), у тому числі легеневої тромбоемболії (NCI-CTCAE v.3). У разі тромбоемболії ступеня ≤ 3 слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта (NCI-CTCAE v.3).

Кровотечі

У пацієнтів, які отримують Зірабев, існує підвищений ризик виникнення кровотеч, особливо пов'язаних з пухлиною. При виникненні кровотечі 3 або 4 ступеня (NCI-CTCAE v.3) Зірабев слід відмінити (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнтів із ознаками та симптомами нелікованих метастаз в центральній нервовій системі (ЦНС) не включали у клінічні дослідження препарату Зірабев на основі результатів досліджень візуалізації. Тому ризик кровотечі в ЦНС у таких пацієнтів не вивчався проспективно в рандомізованих клінічних дослідженнях. Рекомендується моніторинг пацієнтів щодо виникнення симптомів кровотечі у ЦНС. При появі внутрішньочерепної кровотечі лікування препаратом Зірабев слід припинити.

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

Легенева кровотеча / кровохаркання

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

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

У клінічних дослідженнях повідомлялося про реакції, що відповідають визначенню застійна серцева недостатність. Спостерігались як безсимптомне зниження фракції викиду лівого

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

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

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

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

При терапії препаратом Зірабев у комбінації з деякими мієлотоксичними режимами хіміотерапії у порівнянні лише з хіміотерапією спостерігалося підвищення частоти розвитку тяжкої нейтропенії, фебрильної нейтропенії або інфекцій з тяжкою нейтропенією або без неї (включаючи випадки з летальним наслідком). Вказані явища в основному спостерігалися при застосуванні препарату Зірабев у комбінації з хіміотерапією на основі платини або таксанів для лікування недрібноклітинного раку легень, метастатичного раку молочної залози і у комбінації з паклітакселом і топотеканом для лікування персистуючого, рецидивуючого або метастатичного раку шийки матки.

Реакції гіперчутливості (включно з анафілактичним шоком)/ інфузійні реакції (див. розділ «Побічні реакції»)

При терапії препаратом Зірабев спостерігається підвищений ризик розвитку інфузійних реакцій/ реакцій гіперчутливості (включно з анафілактичним шоком). Як і при застосуванні будь-яких гуманізованих моноклональних антитіл, під час лікування препаратом Зірабев рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнта. При виникненні реакцій інфузію слід припинити та призначити відповідне лікування. Застосування системної премедикації є необґрунтованим.

Остеонекроз щелепи (ОНЩ) (див. розділ «Побічні реакції»)

Випадки ОНЩ зареєстровані у пацієнтів з раком, які отримували лікування препаратом Зірабев. Більшість випадків виникали у пацієнтів, які попередньо або одночасно з препаратом Зірабев отримували внутрішньовенно бісфосфонати, для яких встановлено ризик розвитку ОНЩ. Необхідно бути обережними при призначенні препарату Зірабев одночасно з внутрішньовенним застосуванням бісфосфонатів або при послідовному застосуванні препарату Зірабев та бісфосфонатів.

Інвазивні стоматологічні втручання є відомим фактором ризику виникнення ОНЩ. До початку лікування препаратом Зірабев пацієнтам необхідно провести стоматологічне обстеження ротової порожнини та у разі необхідності провести профілактичне стоматологічне втручання. Якщо можливо, слід уникати проведення інвазивних стоматологічних втручань у пацієнтів, які раніше отримували або отримують бісфосфонати внутрішньовенно.

Інтравітреальне застосування

Зірабев не показаний для інтравітреального застосування.

Порушення з боку органів зору

Повідомлялось про індивідуальні випадки і кластери серйозних порушень з боку органів зору при незареєстрованому інтравітреальному застосуванні бевацизумабу, отриманого з флаконів, призначених для внутрішньовенного введення, пацієнтам зі злоякісними пухлинами. Ці реакції включали інфекційний ендофтальміт; внутрішньоочне запалення, зокрема стерильний ендофтальміт, увеїт і запалення склистого тіла; відшарування сітківки; розрив пігментного

епітелію сітківки; підвищення внутрішньоочного тиску; внутрішньоочний крововилив, зокрема крововилив у склисте тіло, крововилив у сітківку; крововилив у кон'юнктиву. Деякі з порушень з боку органів зору призвели до втрати зору різного ступеня тяжкості, включаючи постійну сліпоту.

Системні ефекти після інтравітреального застосування

Зниження концентрації циркулюючого фактора росту ендотелію судин (VEGF) було продемонстровано після інтравітреального введення інгібіторів VEGF. Після ін'єкції інгібіторів VEGF у склисте тіло повідомлялося про системні реакції, у тому числі про кровотечі поза органами зору і про артеріальні тромбоемболії.

Недостатність функції яєчників / фертильність

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

Інформація щодо допоміжних речовин

Натрій

Цей лікарський засіб містить 3,0 мг натрію на флакон з 4 мл концентрату, що еквівалентно 0,15 % рекомендованої ВООЗ максимальної добової дози споживання 2 г натрію для дорослої людини.

Цей лікарський засіб містить 12,1 мг натрію на флакон з 16 мл концентрату, що еквівалентно 0,61 % рекомендованої ВООЗ максимальної добової дози споживання 2 г натрію для дорослої людини.

Полісорбат 80

Цей лікарський засіб містить 0,8 мг полісорбату 80 в кожному флаконі 100 мг/4 мл та 3,2 мг в кожному флаконі 400 мг/16 мл, що еквівалентно 0,2 мг/мл. Полісорбати можуть спричиняти алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Жінки репродуктивного віку

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

Вагітність

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

Годування груддю

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

Фертильність

Дослідження токсичності на тваринах показали, що при застосуванні повторних доз бевацизумаб може шкідливо впливати на фертильність у самок. У дослідженні III фази ад'ювантного лікування пацієнтів з раком ободової кишки у жінок у пременопаузний період спостерігалося збільшення частоти виникнення нових випадків недостатності функції яєчників у групі бевацизумабу у порівнянні з контрольною групою. Після відміни лікування бевацизумабом функція яєчників відновилася у більшості пацієнтів. Довготривалий вплив лікування бевацизумабом на фертильність невідомий.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

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

Спосіб застосування та дози

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

Дозування

Метастатичний колоректальний рак (мКРР)

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

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

Метастатичний рак молочної залози (мРМЗ)

Рекомендована доза препарату Зірабев становить 10 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні чи 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.

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

Недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ)

Перша лінія лікування неплоскоклітинного НДКРЛ у комбінації з хіміотерапією на основі похідних платини

Зірабев застосовується у комбінації з хіміотерапією на основі похідних платини до 6 курсів лікування з наступним застосуванням препарату як монотерапії до появи ознак прогресування основного захворювання.

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

Клінічна користь у пацієнтів з НДКРЛ продемонстрована при застосуванні обох доз – 7,5 мг/кг і 15 мг/кг.

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

Перша лінія лікування неплоскоклітинного НДКРЛ з EGFR-активуючими мутаціями у комбінації з ерлотинібом

Дослідження щодо мутації EGFR слід проводити до початку комбінованого лікування препаратом Зірабев і ерлотинібом. Важливо застосовувати валідований і надійний метод з метою уникнення хибних результатів.

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

Рекомендовано продовжувати комбіноване лікування препаратом Зірабев та ерлотинібом до прогресування захворювання.

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

Розповсюджений та/або метастатичний нирково-клітинний рак (мНКР)

Рекомендована доза препарату Зірабев становить 10 мг/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.

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

Епітеліальний рак яєчників, фаллопієвої труби і первинний рак очеревини

Перша лінія лікування. Зірабев застосовують у комбінації з карбоплатином і паклітакселом до 6 курсів лікування з наступним застосуванням препарату Зірабев як монотерапії до прогресування основного захворювання або протягом максимально 15 місяців, або до розвитку неприйнятної токсичності, залежно від того, що настане раніше.
Рекомендована доза препарату Зірабев становить 15 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.
Лікування рецидиву захворювання. Зірабев застосовують у комбінації з карбоплатином та гемцитабіном від 6 до 10 курсів лікування або у комбінації з карбоплатином і паклітакселом від 6 до 8 курсів лікування з наступним застосуванням препарату Зірабев довгостроково як монотерапії до прогресування захворювання. Рекомендована доза препарату Зірабев становить 15 мг/кг маси тіла 1 раз кожні 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.
Лікування резистентного до дії препаратів платини рецидивуючого захворювання. Зірабев застосовують в поєднанні з одним з таких препаратів: паклітаксел, топотекан (при застосуванні щотижня) або пегільований ліпосомальний доксорубіцин. Рекомендована доза препарату Зірабев в таких випадках становить 10 мг/кг маси тіла один раз на 2 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії. Коли Зірабев призначають в комбінації з топотеканом (у дні 1–5 кожні 3 тижні), рекомендована доза препарату становить 15 мг/кг маси тіла один раз на 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії. Лікування рекомендується продовжувати до прогресування основного захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.
Рак шийки матки
Зірабев застосовують у комбінації з одним з таких режимів хіміотерапії: паклітаксел і цисплатин або паклітаксел і топотекан.
Рекомендована доза препарату Зірабев становить 15 мг/кг маси тіла, яку вводять один раз кожні 3 тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії.
Лікування рекомендується продовжувати до прогресування основного захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.
Особливі групи пацієнтів
Пацієнти літнього віку. Пацієнтам віком від 65 років корекція дози не потрібна.
Порушення функції нирок. Безпека та ефективність застосування бевацизумабу пацієнтам з порушенням функції нирок не вивчалися (див. розділ «Фармакологічні властивості»).
Порушення функції печінки. Безпека та ефективність застосування бевацизумабу пацієнтам з порушенням функції печінки не вивчалися (див. розділ «Фармакологічні властивості»).
Спосіб застосування
Зірабев призначений для внутрішньовенного введення. Початкову дозу препарату вводять протягом 90 хвилин у вигляді внутрішньовенної інфузії. Якщо перша інфузія добре переноситься, то друге введення можна проводити протягом 60 хвилин. Якщо інфузія протягом 60 хвилин добре переноситься, то всі наступні введення можна проводити протягом 30 хвилин.
Вводити препарат Зірабев внутрішньовенно струминно чи болюсно не можна!
Не рекомендується знижувати дозу бевацизумабу через побічні реакції. За потреби терапію потрібно повністю або тимчасово припинити (див. розділ «Особливості застосування»).
Застереження щодо застосування та введення препарату Зірабев
Не струшувати флакон.
Зірабев повинні готувати до застосування медичні спеціалісти в асептичних умовах для забезпечення стерильності приготованого розчину. Для приготування препарату Зірабев слід використовувати стерильну голку і шприц.
Зірабев у вигляді інфузій не можна вводити або розводити з розчинами глюкози. Препарат не можна змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій.
Відповідну кількість бевацизумабу слід відібрати та розвести до необхідного для введення об'єму 9 мг/мл (0,9 %) розчином натрію хлориду для ін'єкцій. Концентрація бевацизумабу у приготованому розчині повинна бути в межах 1,4–16,5 мг/мл. У більшості випадків необхідну кількість препарату Зірабев можна розвести 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій до загального об'єму 100 мл.

Перед застосуванням парентеральні лікарські засоби необхідно оглядати щодо наявності механічних включень та зміни кольору.
Не спостерігалося несумісності препарату Зірабев із пакетами з полівінілхлориду або поліолефіну, а також із системами для інфузії.
Зірабев з одного флакона призначений тільки для одноразового застосування, оскільки препарат не містить консерванта. Невикористаний препарат або відходи слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.
Хімічна та фізична стабільність приготовленого розчину (у 9 мг/мл (0,9 %) розчині натрію хлориду для ін'єкцій) зберігається після розведення протягом 35 днів при температурі 2–8 °С та 48 годин при температурі не вище 30 °С. З мікробіологічної точки зору препарат слід використати негайно. Якщо препарат не використаний відразу, то за час та умови зберігання приготовленого розчину відповідає користувач. Зберігати готовий розчин можна протягом не більше 24 годин при температурі від 2 до 8 °С, якщо розведення не проводять у контрольованих та валідованих асептичних умовах.

Діти
Безпека та ефективність застосування бевацизумабу дітям (віком до 18 років) не встановлені. Наявні дані наведено у розділах «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості», проте вони не дають можливості надання будь-яких рекомендацій щодо дозування.
Відповідні дані щодо застосування бевацизумабу дітям для лікування колоректального раку, раку молочної залози, раку легень, раку яєчників, фаллопієвої труби і первинного раку очеревини, шийки матки та нирок, відсутні.

Передозування
При введенні препарату в максимальній дозі 20 мг/кг маси тіла внутрішньовенно кожні 2 тижні у декількох пацієнтів була зареєстрована мігрень тяжкого ступеня.

Побічні реакції
Резюме профілю безпеки
Загальний профіль безпеки бевацизумабу базується на даних застосування більше ніж 5 700 пацієнтам з різними злоякісними пухлинами, які у клінічних дослідженнях отримували лікування переважно бевацизумабом у комбінації з хіміотерапією.
Найбільш серйозними побічними реакціями були: перфорації шлунково-кишкового тракту; крововилив, включаючи легеневі кровотечі / кровохаркання, що частіше спостерігалися у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, артеріальна тромбоемболія (див. розділ «Особливості застосування»).
В клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували бевацизумаб, найбільш часто спостерігалися підвищення артеріального тиску, слабкість чи астенія, діарея та біль у животі. Аналіз даних з клінічної безпеки свідчить, що підвищення артеріального тиску та розвиток протеїнурії при терапії бевацизумабом, імовірно, мають дозозалежний характер.

Побічні реакції, перелічені у цьому розділі, діляться за частотою на такі категорії: дуже часто (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (від ≥ 1/10 000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10 000); частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).
Нижче наведено побічні реакції, які асоціюються із застосуванням бевацизумабу у комбінації з різними схемами хіміотерапії при різних показаннях для застосування, за системно-органними класами відповідно до словника MedDRA.

Побічні реакції, зареєстровані у післяреєстраційний період спостереження, включено у відповідні підрозділи «Побічні реакції за частотою» та «Тяжкі побічні реакції за частотою». Детальну інформацію про реакції, задокументовані у післяреєстраційний період спостереження, наведено нижче у відповідному підрозділі «Побічні реакції, зареєстровані у післяреєстраційний період».

Наведені нижче побічні реакції віднесені до відповідної категорії частоти згідно з найбільшою частотою, що спостерігалася для будь-якого показання.
У кожній групі за частотою небажані реакції представлено в порядку зменшення серйозності. Деякі з небажаних реакцій є такими, які зазвичай спостерігають у зв'язку з хіміотерапією; проте бевацизумаб може посилити ці реакції при застосуванні в комбінації з хіміотерапевтичними препаратами. Приклади небажаних реакцій включають в себе синдром долонно-підошовної еритродизестезії у разі застосування з пегільованим ліпосомальним доксорубіцином або капецитабіном, периферичну сенсорну нейропатію у разі застосування з паклітакселом або оксаліплатином, порушення з боку нігтів або алопецію у разі застосування з паклітакселом та пароніхій при застосуванні з ерлотинібом.

Побічні реакції за частотою
Нижче за частотою виникнення представлено всі небажані реакції, для яких був встановлений причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням бевацизумабу:
- при порівнянні частоти небажаних реакцій, які відзначали в клінічних дослідженнях, у групах лікування (різниця не менше 10 % порівняно з контрольною групою для реакцій ступеня 1–5 за NCI-CTCAE (критерії оцінки ступеня тяжкості найбільш частих небажаних явищ за даними Національного інституту онкології США) або не менше 2 % порівняно з контрольною групою для реакцій ступеня 3–5 за NCI-CTCAE);
- у післяреєстраційних дослідженнях безпеки;
- зі спонтанних повідомлень;
- в епідеміологічних дослідженнях/неінтервенційних або обсерваційних дослідженнях;
- через оцінку окремих клінічних випадків.

Інфекції та інвазії
Часто: сепсис, абсцес[b,d], запалення підшкірної клітковини, інфекції, інфекції сечовивідних шляхів.
Рідко: некротизуючий фасциїт[a].
З боку крові та лімфатичної системи
Дуже часто: фебрильна нейтропенія, лейкопенія, нейтропенія[b], тромбоцитопенія.
Часто: анемія, лімфопенія.
З боку імунної системи
Часто: гіперчутливість, інфузійні реакції[a,b,d].
Рідко: анафілактичний шок[a,d].
З боку обміну речовин та харчування
Дуже часто: анорексія, гіпомагніємія, гіпонатріємія.
Часто: зневоднення.
З боку нервової системи
Дуже часто: периферична сенсорна нейропатія[b], дизартрія, головний біль, дисгевзія.
Часто: порушення мозкового кровообігу, непритомність, сонливість.
Рідко: синдром зворотної задньої енцефалопатії[a,b,d].
Дуже рідко: гіпертензивна енцефалопатія[a].
З боку органів зору
Дуже часто: розлади з боку очей, підвищена сльозотеча.
З боку серця
Часто: застійна серцева недостатність[b,d], надшлуночкова тахікардія.
З боку судин
Дуже часто: артеріальна гіпертензія[b,d], тромбоемболія (венозна)[b,d].
Часто: тромбоемболія (артеріальна)[b,d], кровотеча[b,d], тромбоз глибоких вен.
Частота невідома: аневризми та розсічення артерій, гіалінозно-оклюзивна гломерулярна мікроангіопатія[a], ниркова тромботична мікроангіопатія[a,b].
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння
Дуже часто: задишка, риніт, носова кровотеча, кашель.
Часто: легенева кровотеча/ кровохаркання[b,d], тромбоемболія легеневої артерії, гіпоксія, дисфонія[a].

Частота невідома: легенева гіпертензія[a], перфорація носової перегородки[a].
З боку шлунково-кишкового тракту
Дуже часто: ректальна кровотеча, стоматит, запор, діарея, нудота, блювання, біль у животі.
Часто: перфорація шлунково-кишкового тракту[b,d], перфорація кишечнику, ілеус, непрохідність кишечнику, ректовагінальна нориця[d,e], шлунково-кишкові розлади, прокталгія.
Частота невідома: шлунково-кишкові виразки[a].
З боку печінки та жовчовивідних шляхів
Частота невідома: перфорація жовчного міхура[a,b].
З боку шкіри та підшкірної клітковини
Дуже часто: ускладнення загоєння рани[b,d], ексфоліативний дерматит, сухість шкіри, зміни кольору шкіри.
Часто: синдром долонно-підошовної еритродизестезії.
З боку скелетно-м'язової системи і сполучних тканин
Дуже часто: артралгія, міалгія.
Часто: нориця[b,d], м'язова слабкість, біль у спині.
Частота невідома: остеонекроз щелепи[a,b], остеонекроз з локалізацією поза нижньою щелепою[a,f].
З боку нирок і сечовивідних шляхів
Дуже часто: протеїнурія[b,d].
З боку репродуктивної системи і молочних залоз
Дуже часто: недостатність функції яєчників[b,c,d].
Часто: біль в ділянці таза.
Вроджені, сімейні та генетичні розлади
Частота невідома: аномалії плода[a,b].
Загальні порушення та реакції у місці введення
Дуже часто: астенія, слабкість, гіпертермія, біль, запалення слизової оболонки.
Часто: загальмованість.
Обстеження
Дуже часто: зниження маси тіла.

Коли протягом клінічних досліджень фіксували побічні реакції всіх ступенів, включно зі ступенем 3–5, також фіксувалася найвища частота виникнення побічних реакцій. Дані не скориговані щодо різного часу лікування.

[a] Див. також підрозділ «Побічні реакції, зареєстровані у післяреєстраційний період» нижче.

[b] Терміни відображають групу явищ, які описують медичне поняття, а не один тільки стан або термін переважного використання за MedDRA (Медичний словник для нормативно-правової діяльності). Ця група медичних термінів може мати однакову базову патофізіологію (наприклад артеріальні тромбоемболічні реакції, у тому числі порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарда, транзиторна ішемічна атака та інші артеріальні тромбоемболічні реакції).

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

[d] Див. також підрозділ «Опис окремих серйозних побічних реакцій».

[e] Ректовагінальні нориці є найбільш поширеними в категорії «гастроінтестинально-вагінальні нориці».

[f] Спостерігали лише у дітей.

Тяжкі побічні реакції за частотою

Нижче представлено тяжкі побічні реакції за частотою виникнення. Тяжкі реакції визначають як небажані явища з різницею у частоті не менше 2 % порівняно з контрольною групою в клінічних дослідженнях та із тяжкістю ступеня 3–5 за класифікацією Національного інституту раку (NCI-CTCAE). Сюди також включено небажані реакції, які розглядаються власником реєстраційного посвідчення як такі, що є клінічно значущими або тяжкими.
Інфекції та інвазії

Часто: сепсис, абсцес[a,b], запалення підшкірної клітковини, інфекції, інфекції сечовивідних шляхів.
Частота невідома: некротизуючий фасциїт[c].
З боку крові та лімфатичної системи
Дуже часто: фебрильна нейтропенія, лейкопенія, нейтропенія[a], тромбоцитопенія.
Часто: анемія, лімфопенія.
З боку імунної системи
Часто: підвищена чутливість, інфузійні реакції[a,b,c].
Рідко: анафілактичний шок[b,c].
З боку обміну речовин та харчування
Часто: зневоднення, гіпонатріємія.
З боку нервової системи
Дуже часто: периферична сенсорна нейропатія[a].
Часто: порушення мозкового кровообігу, синкопе, сонливість, головний біль.
Частота невідома: синдром зворотної задньої енцефалопатії[a,b,c], гіпертензивна енцефалопатія[c].
З боку серця
Часто: застійна серцева недостатність[a,b], надшлуночкова тахікардія.
З боку судин
Дуже часто: гіпертензія[a,b].
Часто: тромбоемболія (артеріальна)[a,b], кровотеча[a,b], тромбоемболія (венозна)[a,b], тромбоз глибоких вен.
Частота невідома: аневризми та розсічення артерій, гіалінозно-оклюзивна гломерулярна мікроангіопатія[c], ниркова тромботична мікроангіопатія[b,c].
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння
Часто: легенева кровотеча / кровохаркання[a,b], тромбоемболія легеневої артерії, кровотеча з носа, задишка, гіпоксія.
Частота невідома: легенева гіпертензія[c], перфорація носової перегородки[c].
З боку шлунково-кишкового тракту
Дуже часто: діарея, нудота, блювання, біль у животі.
Часто: перфорація кишечнику, ілеус, непрохідність кишечнику, ректовагінальна нориця[c,d], шлунково-кишкові розлади, стоматит, прокталгія.
Частота невідома: перфорація шлунково-кишкового тракту[a,b], шлунково-кишкові виразки[c], ректальні кровотечі.
З боку печінки та жовчовивідних шляхів
Частота невідома: перфорація жовчного міхура[b,c].
З боку шкіри та підшкірної клітковини
Часто: ускладнення загоєння рани[a,b], синдром долонно-підошовної еритродизестезії.
З боку скелетно-м'язової системи і сполучних тканин
Часто: нориця[a,b], міалгія, артралгія, м'язова слабкість, біль у спині.
Частота невідома: остеонекроз щелепи[b,c].
З боку нирок і сечовивідних шляхів
Часто: протеїнурія[a,b].
З боку репродуктивної системи і молочних залоз
Часто: біль в ділянці таза.
Частота невідома: недостатність функції яєчників[a,b].
Вроджені, сімейні та генетичні розлади
Частота невідома: аномалії плода[a,c].
Загальні порушення та реакції у місці введення препарату
Дуже часто: астенія, слабкість.
Часто: біль, загальмованість, запалення слизової оболонки.

У підрозділі представлено тяжкі побічні реакції за частотою виникнення. Тяжкі реакції визначають як небажані явища з різницею у частоті не менше 2 % порівняно з контрольною групою в клінічних дослідженнях та із тяжкістю ступеня 3–5 за класифікацією Національного інституту раку (NCI-CTCAE). Сюди також включено небажані реакції, які розглядаються

власником реєстраційного посвідчення як такі, що є клінічно значущими або тяжкими. Ці клінічно значущі небажані реакції були зареєстровані у клінічних дослідженнях, але частота реакцій ступеня 3–5 не досягала різниці 2 % порівняно з контрольною групою. Наведені дані також включають в себе клінічно значущі небажані реакції, які спостерігали тільки у період післяреєстраційного застосування препарату, тому частота і ступені реакцій за NCI-CTCAE невідомі. Отже, ці клінічно значущі реакції було включено до групи «частота невідома».

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

[b] Див. також підрозділ «Опис окремих серйозних побічних реакцій».

[c] Див. також підрозділ «Побічні реакції, зареєстровані у післяреєстраційний період».

[d] Ректовагінальні нориці є найбільш поширеними норицями в категорії «гастроінтестинально-вагінальні нориці».

Опис окремих серйозних побічних реакцій

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

Лікування бевацизумабом асоціювалося із тяжкими випадками перфорації шлунково-кишкового тракту.

У клінічних дослідженнях перфорації шлунково-кишкового тракту спостерігалися менше ніж у 1 % пацієнтів з неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень, приблизно у 1,3 % пацієнтів з метастатичним раком молочної залози, приблизно у 2,0 % пацієнтів з метастатичним нирково-клітинним раком або пацієнтів з раком яєчників, які отримували лікування першої лінії, та приблизно у 2,7 % пацієнтів із метастатичним колоректальним раком (включаючи гастроінтестинальну норицю та абсцес). У ході клінічного дослідження за участю пацієнтів з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки випадки перфорацій шлунково-кишкового тракту (всіх ступенів) були зареєстровані у 3,2 % пацієнтів, тобто у всіх пацієнтів, які мали в анамнезі попереднє опромінення в ділянці таза. Виникнення цих явищ варіювало від ознак вільного газу при рентгенографії черевної порожнини, який зникав без лікування, до перфорації кишечнику з летальним абсцесом черевної порожнини. У деяких випадках спостерігалося внутрішньочеревне запалення, яке виникало в результаті виразкової хвороби шлунка, некрозу пухлини, дивертикуліту або коліту, асоційованого з хіміотерапією.

Летальними були приблизно третина серйозних перфорацій шлунково-кишкового тракту, тобто у 0,2–1 % усіх пацієнтів, які отримували бевацизумаб.

У клінічних дослідженнях застосування бевацизумабу випадки шлунково-кишкової нориці (всіх ступенів) було зареєстровано з частотою до 2 % у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком та раком яєчників; та з меншою частотою у пацієнтів з іншими типами раку.

Гастроінтестинально-вагінальні нориці в дослідженні GOG-0240

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

Нориці, не пов'язані зі шлунково-кишковим трактом (див. розділ «Особливості застосування»)

Лікування бевацизумабом було пов'язане з серйозними випадками утворення нориць, включаючи летальні.

У ході клінічного дослідження за участю пацієнтів з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки (GOG-0240) у 1,8 % пацієнтів, які отримували лікування бевацизумабом, та у 1,4 % пацієнтів контрольної групи повідомлялося про нориці піхви, сечового міхура або жіночих статевих шляхів, не пов'язані зі шлунково-кишковим трактом.

Нечасто (від ≥ 0,1 % до < 1 %) повідомлялося про нориці, при яких у процес залучалися інші ділянки тіла (наприклад бронхоплевральні нориці та нориці жовчовивідних шляхів), під час застосування при різних показаннях. Про утворення нориць також повідомлялося в післяреєстраційний період.

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

Загоєння ран (див. розділ «Особливості застосування»)

Оскільки бевацизумаб може негативно впливати на загоєння ран, пацієнтів, яким проводилось велике оперативне втручання протягом останніх 28 днів, було виключено з клінічних досліджень III фази.

У клінічних дослідженнях метастатичного колоректального раку не спостерігалося збільшення ризику післяопераційних кровотеч або порушень загоєння ран у пацієнтів, яким проводилось велике оперативне втручання протягом останніх 28–60 днів до початку лікування бевацизумабом. Збільшення частоти післяопераційних кровотеч або ускладнення загоєння ран протягом 60 днів після великого оперативного втручання спостерігалося, якщо пацієнти отримували лікування бевацизумабом під час хірургічного втручання. Частота вказаних серйозних побічних явищ варіювала від 10 % (4 з 40) до 20 % (3 з 15).

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

У дослідженнях місцево рецидивуючого та метастатичного раку молочної залози ускладнення 3–5 ступеня, пов'язані із загоєнням рани, спостерігались у 1,1 % пацієнтів, які отримували бевацизумаб, у порівнянні з 0,9 % пацієнтів контрольних груп (NCI-CTCAE v.3).

У клінічних дослідженнях раку яєчників ускладнення 3–5 ступеня, пов'язані із загоєнням рани, спостерігалися у 1,8 % пацієнтів в групі лікування бевацизумабом у порівнянні з 0,1 % в контрольній групі (NCI-CTCAE v.3).

Артеріальна гіпертензія (див. розділ «Особливості застосування»)

У клінічних дослідженнях, за винятком дослідження JO25567, загальна частота артеріальної гіпертензії (усіх ступенів) досягала 42,1 % у групах лікування за схемами, що містили бевацизумаб, у порівнянні з 14 % в контрольних групах. Загальна частота артеріальної гіпертензії 3 і 4 ступеня за класифікацією NCI-CTC у пацієнтів, які отримували бевацизумаб, варіювала від 0,4 % до 17,9 %. Артеріальна гіпертензія 4 ступеня (гіпертензивний криз) спостерігалась у майже 1 % пацієнтів, які отримували бевацизумаб і хіміотерапію, порівняно з 0,2 % пацієнтів, які отримували лише хіміотерапію.

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

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

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

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

У пацієнтів, які отримували бевацизумаб, рідко спостерігалися симптоми. що свідчать про синдром зворотної задньої енцефалопатії. СЗЗЕ є неврологічною патологією, яка рідко зустрічається і проявляється такими симптомами: судоми, головний біль, порушення психічного стану, порушення зору, кіркова сліпота, що можуть супроводжуватися або не супроводжуватися гіпертензією. Клінічні прояви синдрому зворотної задньої енцефалопатії часто є неспецифічними, тому підтвердити цей діагноз можна за допомогою методів візуалізації головного мозку, при цьому перевага надається магнітно-резонансній томографії.

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

У клінічних дослідженнях зареєстровано 8 випадків синдрому зворотної задньої енцефалопатії. У двох із восьми випадків не було отримано рентгенологічного підтвердження методом магнітно-резонансної томографії.

Протеїнурія (див. розділ «Особливості застосування»)

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

За ступенем тяжкості протеїнурія варіювала від клінічно безсимптомного транзиторного виявлення слідів білка в сечі до нефротичного синдрому, при цьому у більшості випадків повідомлялося про протеїнурію 1 ступеня. Протеїнурія 3 ступеня спостерігалася у 10,9 % пацієнтів. Протеїнурія 4 ступеня (нефротичний синдром) спостерігалася у 1,4 % пацієнтів, які отримували лікування. До початку терапії препаратом Зірабев рекомендується проводити аналіз сечі щодо виявлення протеїнурії. В більшості клінічних досліджень рівень білка в сечі ≥ 2 г/24 години призводив до припинення терапії бевацизумабом до зниження білка в сечі до рівня < 2 г/24 години.

Кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»)

У клінічних дослідженнях загальна частота виникнення кровотеч 3–5 ступеня за класифікацією NCI-CTCAE v.3 при прийомі бевацизумабу за усіма показаннями становила 0,4–6,9 % у порівнянні з 4,5 % пацієнтів у контрольній групі отримання хіміотерапії.

У ході клінічного дослідження (GOG-0240) за участю пацієнтів з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки випадки кровотечі 3–5 ступеня були зареєстровані у 8,3 % пацієнтів, які отримували лікування бевацизумабом у комбінації з паклітакселом і топотеканом, у порівнянні з 4,6 % пацієнтів, які отримували лікування паклітакселом і топотеканом.

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

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

Значні або масивні легеневі кровотечі / кровохаркання у дослідженнях спостерігалися переважно у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень. Можливими факторами ризику легеневих кровотеч / кровохаркань є плоскоклітинна гістологія клітин, лікування протиревматичними/протизапальними препаратами, антикоагулянтами, попередня променева терапія, терапія бевацизумабом, атеросклероз в анамнезі, центральне розташування пухлини, утворення каверни пухлини до або під час лікування. При цьому статистично достовірний зв'язок з кровотечею при застосуванні бевацизумабу доведений лише при плоскоклітинній гістології клітин. Пацієнти з недрібноклітинним раком легень з відомою переважною плоскоклітинною гістологічною картиною чи змішаним клітинним типом з переважно

плоскоклітинною гістологічною картиною були виключені з наступних досліджень III фази, тоді як пацієнти з невідомою гістологічною картиною пухлини були включені у дослідження.
У пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, за винятком переважно плоскоклітинної гістологічної картини, явища усіх ступенів тяжкості спостерігалися з частотою до 9,3 % при лікуванні бевацизумабом у комбінації з хіміотерапією, порівняно з 5 % пацієнтів, які отримували лише хіміотерапію. Явища 3–5 ступеня спостерігалися у 2,3 % пацієнтів, які отримували бевацизумаб в комбінації з хіміотерапією, порівняно з < 1 % хворих, які отримували лише хіміотерапію. Значні або масивні легеневі кровотечі / кровохаркання можуть виникати раптово, і до двох третин серйозних легеневих кровотеч були летальними.
У пацієнтів з колоректальним раком реєструвалися кровотечі шлунково-кишкового тракту, пов'язані з пухлиною, в тому числі ректальні кровотечі та мелена.
Асоційовані з пухлиною кровотечі рідко спостерігалися при інших типах пухлин і їх локалізації і включали кровотечі у ЦНС у пацієнтів з метастазами в ЦНС (див. розділ «Особливості застосування»).
Частота кровотеч у ЦНС у пацієнтів з нелікованими метастазами в ЦНС, які отримували бевацизумаб, проспективно не вивчалася в рандомізованих клінічних дослідженнях. У дослідницькому ретроспективному аналізі даних 13 завершених рандомізованих досліджень за участю пацієнтів з різними типами пухлин у 3 з 91 (3,3 %) хворого з метастазами в головний мозок розвинулися кровотечі в ЦНС (всі 4 ступеня) при лікуванні бевацизумабом порівняно з 1 випадком (5 ступеня) серед 96 пацієнтів (1 %), які не отримували бевацизумаб. У двох наступних дослідженнях за участю пацієнтів з лікованими метастазами в головний мозок (приблизно 800 пацієнтів) було повідомлено про один випадок кровотечі у ЦНС 2 ступеня тяжкості серед 83 осіб, які отримували бевацизумаб (1,2 %), за даними проміжного аналізу безпеки (NCI-CTCAE v.3).
У всіх клінічних дослідженнях кровотечі слизових оболонок та шкіри спостерігалися у майже 50 % хворих, які отримували бевацизумаб. Частіше спостерігались носові кровотечі 1 ступеня за NCI-CTCAE v.3 тривалістю менше 5 хвилин, які припинялись без медичного втручання та не потребували зміни режиму лікування препаратом Зірабев. Дані з клінічної безпеки свідчать, що частота незначних кровотеч слизових оболонок та шкіри (наприклад носових кровотеч) може залежати від дози.
Також менш частими були незначні кровотечі шкіри та слизових оболонок іншої локалізації, такі як кровотечі ясен або вагінальні кровотечі.
Тромбоемболія (див. розділ «Особливості застосування»)
Артеріальна тромбоемболія
Збільшення частоти виникнення артеріальної тромбоемболії, включаючи інсульт, інфаркт міокарда, транзиторну ішемічну атаку тощо, спостерігалося у пацієнтів, які отримували бевацизумаб при різних показаннях.
У клінічних дослідженнях загальна частота артеріальних тромбоемболічних реакцій варіювала від 3,8 % в групах лікування, що включало бевацизумаб, до 2,1 % в контрольних групах хіміотерапії. Летальні наслідки спостерігалися у 0,8 % пацієнтів, які отримували бевацизумаб у комбінації з хіміотерапією, порівно з 0,5 % пацієнтів, які отримували лише хіміотерапію. Інсульт (включаючи транзиторну ішемічну атаку) був зареєстрований у 2,7 % пацієнтів, які отримували лікування бевацизумабом у комбінації з хіміотерапією, порівняно з 0,5 % пацієнтів, які отримували тільки хіміотерапію. Про інфаркт міокарда повідомлялося у 1,4 % пацієнтів, які отримували бевацизумаб у комбінації з хіміотерапією, порівняно з 0,7 % пацієнтів, які отримували тільки хіміотерапію.
В одне клінічне дослідження оцінки бевацизумабу у комбінації з 5-фторурацилом / фолієвою кислотою (AVF2192g) були включені пацієнти з метастатичним колоректальним раком, які не були кандидатами для лікування іринотеканом. У цьому дослідженні артеріальна тромбоемболія спостерігалась у 11 % (у 11 зі 100) пацієнтів порівняно з 5,8 % (у 6 зі 104) пацієнтів у контрольній групі хіміотерапії.
Венозна тромбоемболія
Частота венозної тромбоемболії в клінічних дослідженнях була порівнянною у пацієнтів, які отримували лікування бевацизумабом у комбінації з хіміотерапією та пацієнтів контрольної

групи, які отримували лише хіміотерапію. Венозна тромбоемболія включає легеневу емболію, тромбоз глибоких вен і тромбофлебіт.

У клінічних дослідженнях застосування за різними показаннями загальна частота венозних тромбоемболій варіювала від 2,8 % до 17,3 % в групі лікування, що включала бевацизумаб, порівняно з 3,2–15,6 % в контрольних групах.

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

У ході клінічного дослідження за участю пацієнтів з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки (GOG-0240) явища венозної тромбоемболії 3–5 ступеня були зареєстровані у майже 15,6 % пацієнтів, які отримували лікування бевацизумабом у комбінації з паклітакселом і цисплатином, у порівнянні з 7,0 % пацієнтів, які отримували лікування паклітакселом і цисплатином.

У пацієнтів, у яких виникали венозні тромбоемболії, можливе підвищення ризику рецидиву при лікуванні препаратом Зірабев та хіміотерапією порівняно з таким при застосуванні лише хіміотерапії.

Застійна серцева недостатність (ЗСН)

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

У більшості пацієнтів, у яких розвинулася ЗСН у ході дослідження метастатичного раку молочної залози, спостерігалося послаблення симптомів та/або покращення функції лівого шлуночка після відповідного медикаментозного лікування.

З більшості клінічних досліджень бевацизумабу пацієнти з існуючою ЗСН II–IV класу за класифікацією Нью-Йоркською кардіологічною асоціацією були виключені. Таким чином, немає інформації щодо ризику ЗСН у цих пацієнтів.

Попередня терапія антрациклінами та/або попередня променева терапія на ділянку грудної клітки можуть бути можливими факторами ризику розвитку ЗСН.

Підвищення частоти виникнення ЗСН спостерігалося в клінічних дослідженнях у пацієнтів з дифузною В-великоклітинною лімфомою, які отримували бевацизумаб із кумулятивною дозою доксорубіцину, яка перевищувала 300 мг/м^2. В цьому клінічному дослідженні III фази порівнювався ритуксимаб/циклофосфамід/доксорубіцин/вінкристин/преднізолон (R-CHOP) + бевацизумаб і R-CHOP без бевацизумабу. Частота виникнення ЗСН в обох групах була вищою, ніж раніше спостерігалася при терапії доксорубіцином, при цьому частота виникнення ЗСН була вищою в групі R-CHOP + бевацизумаб. Ці результати свідчать, що за станом пацієнтів, які отримують кумулятивну дозу доксорубіцину понад 300 мг/м^2 у комбінації з бевацизумабом, слід ретельно спостерігати та проводити відповідне обстеження серця.

Реакції гіперчутливості (включно з анафілактичним шоком)/ інфузійні реакції (див. розділ «Особливості застосування» та підрозділ «Застосування у післяреєстраційний період» нижче)

У деяких клінічних дослідженнях про виникнення анафілактичних реакцій і реакцій анафілактичного типу повідомлялося частіше у пацієнтів, які отримували бевацизумаб у комбінації з хіміотерапією, у порівнянні з пацієнтами, які отримували лише хіміотерапію.

Виникнення цих реакцій в деяких клінічних дослідженнях є частим (до 5 % пацієнтів, які отримували бевацизумаб).

Інфекції

У ході клінічного дослідження за участю пацієнтів з персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки (GOG-0240) випадки інфекцій 3–5 ступеня були зареєстровані у 24 % пацієнтів, які отримували лікування бевацизумабом у комбінації з паклітакселом і топотеканом, у порівнянні з 13 % пацієнтів, які отримували лікування паклітакселом і топотеканом.

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

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

Відхилення лабораторних показників

Зменшення кількості нейтрофілів, лейкоцитів та наявність білка в сечі може асоціюватися з лікуванням бевацизумабом.

У клінічних дослідженнях нижчезазначені відхилення лабораторних показників 3 і 4 ступеня (NCI-CTCAE v.3) спостерігалось із різницею щонайменше 2 % у пацієнтів, які отримували лікування бевацизумабом, порівняно з пацієнтами контрольних груп: гіперглікемія, зниження рівня гемоглобіну, гіпокаліємія, гіпонатріємія, зниження числа лейкоцитів, збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС).

Клінічні дослідження продемонстрували пов'язане із застосуванням бевацизумабу транзиторне підвищення рівня креатиніну в сироватці крові (в 1,5–1,9 раза вище початкового рівня), як з протеїнурією, так і без неї. Таке підвищення не асоціювалося з вищою частотою клінічних проявів порушення функції нирок у пацієнтів, які отримували лікування бевацизумабом.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

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

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

Діти

Безпека та ефективність застосування бевацизумабу дітям (віком до 18 років) не встановлені.
У дослідженні BO25041, у якому бевацизумаб додавали до післяопераційної променевої терапії із супутньою та ад'ювантною терапією темозоломідом у дітей із уперше діагностованою супратенторіальною, інфратенторіальною, мозочковою або педункулярною гліомою на пізніх стадіях, профіль безпеки в дітей був порівнянний із таким, що спостерігався з іншими видами пухлин в дорослих, які отримували бевацизумаб.
У дослідженні BO20924, у якому бевацизумаб застосовували із сучасним стандартом терапії з приводу рабдоміосаркоми та саркоми м'яких тканин, що не є рабдоміосаркомою, профіль безпеки у дітей, які отримували бевацизумаб, був порівнянний із таким, що спостерігався в дорослих, які отримували бевацизумаб.
Бевацизумаб не схвалений для застосування пацієнтам віком до 18 років. Опубліковано дані про те, що у пацієнтів віком до 18 років, які отримували лікування бевацизумабом, спостерігали випадки остеонекрозу з локалізацією поза нижньою щелепою.

Застосування у післяреєстраційний період

Побічні реакції, зареєстровані у післяреєстраційний період

Інфекції та інвазії

Некротизуючий фасциїт, звичайно вторинний до ускладнення загоєння ран, шлунково-кишкової перфорації та утворення нориць (рідко) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку імунної системи

Реакції гіперчутливості, інфузійні реакції (часто); з можливими супутніми проявами: задишка/утруднене дихання, припливи/почервоніння/висипання, артеріальна гіпотензія або артеріальна гіпертензія, десатурація кисню, біль у грудній клітці, озноб, нудота/блювання (див. розділ «Особливості застосування» та «Реакції гіперчутливості (включно з анафілактичним шоком)/ інфузійні реакції» вище); анафілактичний шок (рідко) (див. також розділ «Особливості застосування»).

Неврологічні розлади

Гіпертензивна енцефалопатія (дуже рідко) (див. розділ «Особливості застосування» та «Побічні реакції, Гіпертензія»); синдром зворотної задньої енцефалопатії (рідко) (див. розділ «Особливості застосування).

З боку судин

Ниркова тромботична мікроангіопатія із супутнім застосуванням сунітинібу чи без нього та гіалінозно-оклюзивна гломерулярна мікроангіопатія, що може клінічно проявлятися протеїнурією (частота невідома) (див. «Протеїнурія» у розділах «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Перфорація носової перегородки (частота невідома), легенева гіпертензія (частота невідома), дисфонія (часто).

З боку шлунково-кишкового тракту

Виразка шлунково-кишкового тракту (частота невідома).

З боку гепатобіліарної системи

Перфорація жовчного міхура (частота невідома).

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини

Про випадки остеонекрозу щелепи повідомлялося у пацієнтів, які отримували лікування бевацизумабом. Більшість таких випадків спостерігалися у пацієнтів з відомими факторами ризику виникнення ОНЩ, зокрема у пацієнтів, які отримували бісфосфонати та/або мали патологію ясен в анамнезі та потребували інвазивного стоматологічного втручання (див. розділ «Особливості застосування»). Випадки остеонекрозу з локалізацією поза нижньою щелепою спостерігали у дітей, які отримували лікування бевацизумабом (див. розділ «Побічні реакції. Діти»).

Вроджені, спадкові та генетичні розлади

Спостерігалися випадки патологій плода у жінок, які отримували лікування бевацизумабом як монотерапію або у комбінації з хіміотерапевтичними препаратами з відомою ембріотоксичною дією (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Якщо зазначена частота, дані про неї були отримані на підставі клінічних досліджень.

Звітування про підозрювані побічні реакції
Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання
Зберігати у холодильнику при температурі 2–8 °С. Зберігати в оригінальній картонній упаковці для захисту від світла. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник
Пфайзер Сервіс Компані БВ / Pfizer Service Company BV.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності
Гермеслан 11, Завентем, 1932, Бельгія / Hermeslaan 11, Zaventem, 1932, Belgium.

*або**

Виробник
Фармація і Апджон Компані ЛЛС / Pharmacia & Upjohn Company LLC.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності
7000 Портедж Роуд, Каламазу, Мічиган (MI) 49001, США / 7000 Portage Road, Kalamazoo, Michigan (MI) 49001, USA.

** В інструкції, що вкладається в картонну упаковку, зазначається лише один виробник (той, що був задіяний для випуску серії).*

Дата останнього перегляду 22.09.2026