

Бевацизумаб

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
«Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2020 жылғы “4” желтоқсан
№ N034411, № N034410 бұйрықтарымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ ҚОЛДАНУ ЖӨНІНДЕГІ НҰСҚАУЛЫҚ (ҚОСЫМША ПАРАҚ)

▼ Дәрілік препаратқа қосымша мониторинг жүргізіледі, ол қауіпсіздігі жөніндегі жаңа мәліметтерді жылдам анықтауға ықпал етеді. Бұл қауіпсіздігі жөніндегі жаңа ақпаратты қысқа мерзім ішінде анықтауға мүмкіндік береді. Денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлерінен күдік тудырған кез келген жағымсыз реакциялар туралы хабарлап отыруын өтінеміз.

Саудалық атауы

Бевацизумаб

Халықаралық патенттелмеген атауы

Бевацизумаб

Дәрілік түрі, дозалануы

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат, 25 мг/мл

Фармакотерапиялық тобы

Антинеопластикалық және иммуномодуляциялайтын препараттар. Антинеопластикалық препараттар. Антинеопластикалық басқа препараттар. Моноклональді антиденелер. Бевацизумаб

АТХ коды L01XC07

Қолданылуы

- метастаздық колоректальді обырды емдеу үшін фторпиримидин туындыларымен біріктіріп
- антрациклиндермен немесе таксандармен емдеу көрсетілмеген пациент әйелдердегі сүт безінің метастаздық үштік негативті обыры-

Бевацизумаб

ның (СБМО) бірінші желілі емі ретінде капецитабинмен біріктіріп. Алдыңғы 12 ай ішінде таксандар мен антрациклиндерді қабылдаған пациент әйелдерге капецитабинмен біріктіріп бевацизумабпен емдеу ұсынылмайды

- резекцияланбайтын, метастаздық немесе қайталанатын ұсақ жасушалы емес өкпе обырында (ҰЖЕӨО), жалпақ жасушалы емес гистологиялық типін емдеу үшін платина препараттарының негізіндегі химиялық еммен біріктіріп
- бүйрек жасушасының жайылған және/немесе метастаздық обырында (БЖМО) бірінші желідегі ем ретінде интерферон альфа-2а-мен біріктіріп
- аналық бездердің жайылған эпителиальді обырының (FIGO жіктеуі бойынша III, IIIС және IV сатыдағы), жатыр түтігі обырының немесе бастапқы перитонеальді обырдың бірінші желілі емі ретінде карбоплатинмен және паклитакселмен біріктіріп
- бұрын бевацизумабпен, ТЭӨФ басқа тежегіштерімен немесе ТЭӨФ рецепторларына бағытталған басқа дәрілік заттармен ем қабылдамаған пациенттерде платинаға сезімтал аналық бездердің эпителиальді обырының алғашқы қайталануының, жатыр түтігі обырының немесе платина препараттарына сезімтал бастапқы перитонеальді обырдың емі ретінде карбоплатинмен және гемцитабинмен біріктіріп
- бұрын химиялық емнің 2 режимінен асырмай алған және бұдан бұрын бевацизумабпен, ТЭӨФ басқа тежегіштерімен немесе ТЭӨФ рецепторларына бағытталған басқа дәрілік заттармен ем қабылдамаған пациенттерде аналық бездердің эпителиальді обырын, жатыр түтігі обырын немесе платина препараттарына төзімді бастапқы перитонеальді обырдың екінші желілі емі ретінде паклитакселмен, топотеканмен немесе пегилирленген липосомалық доксорубицинмен біріктіріп
- жатыр мойнының үдемелі немесе қайталанатын метастаздық обырының емі ретінде паклитакселмен және цисплатинмен немесе паклитакселмен және топотеканмен біріктіріп (платина препараттарымен ем қабылдай алмайтын пациенттерде).

Қолданудың басталуына дейінгі қажетті мәліметтер тізбесі

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- бевацизумабқа немесе препараттың кез келген басқа компонентіне жоғары сезімталдық
- қытай атжалманының аналық без жасушалары негізіндегі препараттарға немесе адамның рекомбинантты немесе гуманизацияланған басқа да антиденелеріне жоғары сезімталдық
- жүктілік және лактация кезеңі.

Қолдану кезіндегі қажетті сақтандыру шаралары

Бевацизумаб препаратын мыналарда сақтықпен қолдану керек:

- анамнездегі артериялық тромбоэмболияда
- қант диабетінде
- 65 жастан асқандарда
- туа біткен геморрагиялық диатезде және жүре пайда болған коагулопатияда
- бевацизумабпен ем басталғанға дейін тромбоэмболияны емдеу үшін антикоагулянттарды қабылдағанда
- клиникалық мәні бар жүрек-қан тамыр ауруында (жүректің ишемиялық ауруы немесе анамнездегі жүректің іркілісті жеткіліксіздігі)
- артериялық гипертензияда
- веналық тромбоэмболияда
- жаралардың жазылуында
- қан кетуде/қан түкіруде
- анамнездегі асқазан-ішек тесілуінде
- артқы қайтымды энцефалопатия синдромында
- нейтропенияда
- протеинурияда.

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Ісікке қарсы дәрілік препараттардың бевацизумаб фармакокинетикасына әсері

Қатар жүретін химиялық емнің бевацизумаб фармакокинетикасына клиникалық тұрғыдан елеулі ықпалы анықталған жоқ. Монотерапияны қабылдаған пациенттерде және бевацизумаб препаратын интерферон альфа-2а немесе химиялық ем препараттарымен (ИФЛ, ФУ/ЛВ, карбоплатин/паклитаксел, капецитабин, доксорубин және цисплатин/гемцитабин) біріктіріп қабылдаған пациенттерде бевацизумаб клиренсінің статистикалық немесе клиникалық тұрғыдан елеулі айырмашылықтары анықталған жоқ.

Бевацизумабтың ісікке қарсы басқа препараттардың фармакокинетикасына әсері

Бевацизумабтың қатарлас препараттар: интерферон альфа-2а немесе химиялық ем препараттарының: иринотекан (және оның белсенді метаболиті SN38), капецитабин, оксалиплатин (платинаның бос және жалпы деңгейі бойынша анықталған) және цисплатин фармакокинетикасына клиникалық тұрғыдан елеулі әсері тіркелген жоқ. Бевацизумабтың гемцитабин фармакокинетикасына әсері туралы сенімді деректер жоқ.

Бевацизумаб пен сунитинибтің біріктірілімі

Бевацизумабты (екі аптада бір рет 10 мг/кг) сунитинибпен (күн сайын 50 мг) біріктіріп қолданғанда метастаздық бүйрек жасушасы обыры бар пациенттерде

Бевацизумаб

микроангиопатиялық гемолиздік анемия (МАГА) дамыған жағдайлар тіркелген. МАГА гемолиздік анемиялардың қосалқы тобына жатады, ол эритроциттер фрагментациясымен, анемиямен және тромбоцитопениямен көрініс беруі мүмкін. Кейбір пациенттерде қосымша неврологиялық бұзылулар, креатинин концентрациясының жоғарылауы, гипертониялық кризді қоса артериялық гипертензия байқалады. Бұл симптомдар бевацизумабпен және сунитинибпен емдеуді тоқтатқаннан кейін қайтымды болды.

Платина препараттарымен немесе таксандармен біріктірілімі

Ауыр нейтропенияның, фебрильді нейтропенияның немесе ауыр нейтропениемен немесе онсыз жүретін (өлімге соқтырған жағдайларды қоса) инфекциялардың даму жиілігінің артуы негізінен, ұсақ жасушалы емес өкпе обырын және метастаздық сүт безі обырын емдеу үшін таксандар немесе платина препараттары негізіндегі химиялық емді қабылдаған пациенттерде байқалған.

Эпидермалық өсу факторының рецепторларына (EGFR) моноклональді антиденелер бевацизумабпен және химиялық еммен біріктірілімде

Өзара әрекеттесулеріне зерттеулер жүргізілген жоқ.

Эпидермалық өсу факторының рецепторларына (EGFR) моноклональді антиденелерді метастаздық колоректальді обырды емдеу үшін құрамында бевацизумаб бар химиялық ем режимдерімен біріктіріп тағайындамау керек.

Метастаздық колоректальді обыры бар пациенттердегі 3 фазадағы рандомизацияланған зерттеулердің нәтижелері EGFR-ға моноклональді антиденелерді (пантумумаб және цетуксимаб) бевацизумабпен және химиялық еммен біріктіріп қолдану аурудың үдеуінсіз тірі қалу және/немесе жалпы тірі қалу көрсеткіштерінің төмендеуімен және тек бевацизумаб пен химиялық емді қолданумен салыстырғанда, уыттылығының артуымен астасады деп болжайды.

Сәулемен емдеу

Сәулемен емдеуді бевацизумабпен үйлестірудің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Арнайы сақтандырулар

Науқастың медициналық құжаттамасында препараттың саудалық атауы мен серия нөмірін көрсету керек. Бевацизумаб препаратымен емдеуді ісікке қарсы ем қолдануда тәжірибесі бар дәрігердің қадағалауымен ғана жүргізуге болады.

Асқазан-ішек жолының тесілуі

Бевацизумабты қабылдайтын пациенттерде асқазан-ішек жолы және өт қалтасының тесілуінің даму қаупі жоғары болады. Құрсақішілік қабыну МКРО науқастарда асқазан немесе ішек тесілуінің қауіп факторы болуы мүмкін, сондықтан ондай пациенттерді бевацизумабпен емдеуде сақтық таныту қажет. Бұрын қабылданған сәулемен емдеу курстары жатыр мойнының обыры бар пациенттерде (жатыр мойнының обыры бар, АІЖ тесілулері дамыған барлық

пациенттердің анамнезінде сәулемен емдеу болған) АІЖ тесілулері дамуының қауіп факторы болып табылады.

Тесілу дамыған жағдайда бевацизумабпен емдеуді тоқтату керек.

Гастроинтестинальді-қынаптық жыланкөздердің түзілуі

Бевацизумабты қабылдаған, жатыр мойнының обыры бар пациенттерде гастроинтестинальді-қынаптық жыланкөздердің даму қаупінің жоғарылағаны байқалды. Бұрын қабылданған сәулемен емдеу курстары жатыр мойнының обыры бар пациенттерде (жатыр мойнының обыры бар, гастроинтестинальді-қынаптық жыланкөздер дамыған барлық пациенттердің анамнезінде сәулемен емдеу болған) гастроинтестинальді-қынаптық жыланкөздер дамуының қауіп факторы болып табылады. Сәуленің әсеріне ұшыраған аймақтағы ісіктің қайталануы да гастроинтестинальді-қынаптық жыланкөздер дамуының маңызды қауіп факторы болып табылады.

Жыланкөздердің басқа түрлерінің түзілуі

Бевацизумабты қабылдаған пациенттерде жыланкөздердің пайда болу қаупі жоғарылайды.

Трахея-эзофагеальді жыланкөз немесе кез келген жерде орналасқан ауырлығы 4 дәрежедегі жыланкөз туындаған жағдайда бевацизумаб препаратымен емдеуді тоқтату керек. Бевацизумаб препаратын басқа жерлерде орналасқан жыланкөздері бар пациенттерде пайдалануды жалғастыру жөніндегі деректер шектеулі. АІЖ-ге өтпеген, ішкі жыланкөз туындаған жағдайда, бевацизумаб препаратын тоқтату жөніндегі мәселені қарастыру керек.

Жаралардың жазылуы кезіндегі асқынулар

Бевацизумаб анастомоздар түзілуінің (оның ішінде өліммен аяқталған) нашарлауын қоса, жаралардың жазылуына теріс ықпал етуі мүмкін. Бевацизумабпен емдеуді хирургиялық араласудан кейін 28 күн өткен соң барып немесе хирургиялық жара толық жазылғаннан кейін бастау керек. Жараның жазылуымен байланысты асқынулар дамығанда бевацизумабпен емдеуді жара толық жазылғанша уақытша тоқтата тұру керек. Жоспарлы хирургиялық операция жасалған жағдайда да Бевацизумаб препаратын қабылдауды уақытша тоқтату қажет.

Бевацизумабпен емделген пациенттерде некроздаушы фасцииттің (оның ішінде өліммен аяқталған) сирек жағдайлары тіркелген. Әдетте, бұл құбылыс жара жазылуының нашарлауы, асқазан-ішек жолының тесілуі немесе жыланкөздердің түзілу аясында дамыған. Некроздаушы фасциит анықталған жағдайда Бевацизумаб препаратын тоқтату және дереу тиісті ем жүргізуді бастау керек.

Гипертензия

Бевацизумабты қабылдаған пациенттерде артериялық гипертензияның пайда болу жиілігінің жоғарылауы байқалды. Қауіпсіздігіне қатысты клиникалық деректер артериялық гипертензия жағдайларының жиілігі бевацизумаб дозасына байланысты деп жорамалдауға мүмкіндік береді. Бевацизумабты алдын ала

Бевацизумаб

компенсацияланған артериялық гипертензиясы бар пациенттерге ғана тағайындауға болады. Артериялық гипертензиясы бақыланбайтын пациенттерде емдеуді бастаған сәтте бевацизумабтың ықпал етуі жөнінде ақпарат жоқ. Мұндай пациенттерге бевацизумаб тағайындалғанда сақтық танытып, артериялық қысымды ұдайы бақылап отыру қажет. Дәрімен емдеуді талап ететін артериялық гипертензиясы бар пациенттерде АҚ талапқа сай бақылануына жеткенше бевацизумабпен емдеуді уақытша тоқтату ұсынылады.

Көптеген жағдайларда АҚ қалпына келуіне әрбір пациент үшін жеке таңдап алынған стандартты гипертензияға қарсы дәрілердің көмегімен қол жеткізіледі. Цисплатиннің негізіндегі химиялық ем алып жүрген пациенттерге гипертензияны емдеу үшін диуретиктерді пайдалану ұсынылмайды.

Егер АҚ-ға дәрі-дәрмектік бақылау орнатудың сәті түспесе, гипертониялық криз немесе гипертониялық энцефалопатия дамыған кезде бевацизумабты қабылдауды тоқтату қажет.

Қайтымды артқы энцефалопатия синдромы (ҚАЭС)

Бевацизумабпен емделген науқастарда ҚАЭС-қа сәйкес келетін симптомды кешеннің дамуы жөнінде хабарламалар бар. Осы сирек неврологиялық бұзылыс мынадай симптомдармен көрініс береді: ұстамалар, бас ауыру, сананың өзгерісі, көру бұзылыстары немесе гипертензиямен қатар жүретін немесе жүрмейтін кортикальді соқырлық. ҚАЭС диагнозын растау миды көзбен шолатын зерттеу жүргізілуін талап етеді (дұрысы, магниттік-резонанстық томография көмегімен). ҚАЭС белгілері бар пациенттерде бевацизумабты енгізуді тоқтатып, гипертензияға қарсы ем қамтылатын симптоматикалық емдеу жүргізу ұсынылады. ҚАЭС өткерген пациенттерде бевацизумабпен емдеуді жаңғырту қауіпсіздігі белгісіз.

Протеинурия

Анамнезінде артериялық гипертензиясы бар пациенттерде протеинурияның даму қаупі жоғары. Кез келген ауырлық дәрежесіндегі протеинурия бевацизумабтың дозасына байланысты болуы мүмкін. Бевацизумабпен емдеу басталғанша және емделу кезінде протеинурияға қатысты несеп талдауын жасау ұсынылады. 4 дәрежедегі протеинурия (нефроздық синдром) дамығанда бевацизумабты тоқтату қажет.

Артериялық тромбоземболия

Ишемиялық инсультті, транзиторлық ишемиялық шабуылды және миокард инфарктісін қоса, артериялық тромбоземболияның жиілігі, тек химиялық емдеуден өткен топпен салыстырғанда, бевацизумабты химиялық емдеумен біріктіріп қабылдаған науқастар тобында жоғары болды. Анамнездегі артериялық тромбоземболия, қант диабеті немесе 65-тен асқан жас бевацизумабпен емделу кезінде артериялық тромбоземболияның пайда болу қаупі жоғарылауымен астасады. Осындай пациенттерді бевацизумабпен емдеуді абайлап жүргізген жөн. Артери-

ялық тромбозмболиялық асқынулар дамығанда бевацизумабпен емдеуді тоқтату керек.

Веналық тромбозмболия

Бевацизумабты қабылдап жүрген науқастарда, өкпе тромбозмболиясын қоса, веналық тромбозмболиялық асқынулардың даму қаупі жоғарылауы мүмкін. Науқастың өміріне қатер төндіретін өкпе тромбозмболиясы дамығанда (4-ші дәреже) бевацизумабпен емдеуді тоқтату керек, 3-ші және одан төмен дәрежесінде пациенттер неғұрлым мұқият бақылауды қажет етеді.

Қан кету

Бевацизумабты қабылдап жүрген пациенттерде, әсіресе, ісікпен байланысты қан кету қаупі жоғары болуы мүмкін. Егер емделу кезінде ауырлығы 3 немесе 4 дәрежедегі қан кету болса, бевацизумабты тоқтату керек.

ОЖЖ метастаздық зақымданған, бевацизумабты қабылдап жүрген науқастарда миға қан құйылу қатері қазіргі уақытта белгісіз, өйткені осы пациенттер қатыстырылмаған. Бассүйекішілік қан құйылу симптомдарына мониторинг жүргізу, олар пайда болған жағдайда бевацизумабпен емді тоқтату қажет.

Туа біткен геморрагиялық диатезі, жүре пайда болған коагулопатиясы бар немесе бевацизумабпен емделуді бастамас бұрын тромбозмболияға орай антикоагулянттардың толық дозаларын алған пациенттерде бевацизумабтың қауіпсіздігі жөнінде деректер жоқ. Сондықтан емдеуді бастар алдында мұндай науқастардың қан кету қатерін бағалаған дұрыс. Бевацизумабты енгізу аясында дамыған вена тромбоздарын емдеу үшін варфарин қолданылғанда күрделі қан кетулер (3-дәрежедегі және одан жоғары) жиілігінің жоғарылауы болмаған.

Өкпеден қан кету/қан түкіру

Ұсақ жасушалы емес өкпе обыры бар, бевацизумабты қабылдап жүрген пациенттерде өлімге ұшырататын күрделі қан кетулер қатері артуы мүмкін. Таяуда ғана өкпесінен қан кеткен (2,5 мл-ден көп қан) пациенттер бевацизумабты қабылдамауы тиіс.

Аневризмалар және артерияның қатпарлануы

VEGF тежегіштерін қолдану гипертензиясы бар немесе онсыз пациенттерде аневризмалардың түзілуіне және/немесе артерияның қатпарлануына жағдай жасауы мүмкін. Бевацизумабты қолдануды бастар алдында анамнезінде гипертензиясы немесе аневризмасы бар пациенттерде аневризма дамуының/ артерияның қатпарлануының даму қаупіне мұқият баға беру керек.

Іркілісті жүрек жеткіліксіздігі

Іркілісті жүрек жеткіліксіздігімен (ІЖЖ) байланысты қолайсыз құбылыстар туралы хабарланды. Симптомдары сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясының симптомсыз төмендеуінен емдеуді немесе ауруханаға жатқызуды талап ететін клиникалық тұрғыдан айқын ІЖЖ дейін ауытқып отырды. Бевацизумабты кли-

Бевацизумаб

никалық мәнді жүрек-қантамыр ауруы (анамнездегі жүректің ишемиялық ауруы немесе іркілісті жүрек жеткіліксіздігі) бар пациенттерге тағайындаған кезде сақтық таныту керек.

ІЖЖ симптомдары дамыған пациенттердің көпшілігі СБМО-нан зардап шеккен және антрациклиндермен емделген, оның алдында кеуде қуысының сол жақ жартысына сәулемен емдеу алған немесе анамнезінде ишемиялық жүрек ауруының болуы немесе кардиоуытты препараттарды қабылдау сияқты ІЖЖ-нің басқа да қауіп факторлары болған.

Бевацизумабты антрациклиндермен біріктіріп емделген, анамнезінде антрациклиндермен ем қабылдаған және қабылдамаған пациенттерде де, тек антрациклиндерді қабылдаған пациенттермен салыстырғанда ІЖЖ даму жиілігінің артқаны байқалған жоқ. 3 дәрежедегі және одан жоғары ІЖЖ (NCI CTCAE) даму жиілігі бевацизумабты антрациклиндермен біріктіріп қабылдаған пациенттерде біршама жиі байқалды. Бұл мәліметтер пациенттері антрациклиндерді қабылдамаған басқа клиникалық зерттеулердің мәліметтеріне сәйкес келеді.

Клиникалық тұрғыдан айқын жүрек ауруы немесе бұрыннан іркілісті жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге бевацизумабты сақтықпен тағайындау керек.

Нейтропения

Кейбір миелоуытты химиялық препараттармен біріктіріп бевацизумабпен ем қабылдаған пациенттерде, тек химиялық ем алғандармен салыстырғанда, ауыр нейтропенияның, фебрильді нейтропенияның немесе ауыр нейтропениямен жүрегін инфекциялардың (өлімге соқтырған жағдайларды қоса) даму қаупінің жоғарылауы байқалды. Көбінесе мұндай жағдайлар ҰЖЕӨ және СБМО емдеуде бевацизумабпен платина препараттарымен немесе таксандармен біріктіріп, немесе жатыр мойнының қайталанатын немесе метастаздық обыры бар пациент әйелдерде карбоплатинмен және топотеканмен біріктіріп емдеу аясында байқалған.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары /инфузиялық реакциялар

Бевацизумабты қабылдаған пациенттерде аса жоғары сезімталдық реакцияларының /инфузиялық реакциялардың даму қаупі жоғары болуы мүмкін. Препараттың инфузиясы кезінде және одан кейін пациенттерді мұқият қадағалау қажет. Реакция дамыған жағдайда инфузияны тоқтату және сәйкесінше ем жүргізу керек. Арнайы премедикация жүргізу нәтижелі болмаған.

Астыңғы жақсүйек остеонекрозы

Бевацизумабты қолдану аясында астыңғы жақсүйек остеонекрозы (АЖО) жағдайлары туралы хабарланды. Бұл жағдайлардың көпшілігі бұрын немесе бевацизумабпен бір мезгілде бисфосфонаттарды вена ішіне қабылдаған пациенттерде байқалған, бұл өз алдына астыңғы жақсүйек остеонекрозы дамуының қаупі болып табылады. Бевацизумабты және бисфосфонаттарды вена ішіне бір

мезгілде немесе бірінен соң бірін енгізгенде сақтық таныту керек.

Инвазивті стоматологиялық емшаралар да АЖО дамуының қауіп факторы болып табылады. Емдеуді бастар алдында стоматологқа қаралу және ауыз қуысына санация жасау ұсынылады. Бұрын бисофосфонаттарды вена ішіне қабылдаған пациенттерде немесе сондай емдеу аясында инвазивті стоматологиялық емшараларды жүргізу ұсынылмайды.

Көру азғасы тарапынан бұзылулар

Бевацизумабтың онкологиялық пациенттерді емдеуге арналған көзішілік инъекцияларын қабылдаған пациенттердегі күрделі офтальмологиялық бұзылу жағдайлары туралы хабарланды. Бұл реакцияларға инфекциялық эндофталмит, көзішілік қабыну, инфекциялық емес эндофталмит, увеит, шыны тәрізді дененің қабынуы, торқабықтың ажырауы, көзішілік қан қысымының жоғарылауы, көзішілік қан кетулер, торқабыққа қан құйылу, конъюнктива қабығының қанталауы жатады. Жағдайлардың бір бөлігі толық соқырлықты қоса, әртүрлі дәрежедегі көздің көрмей қалуына алып келген.

Көзішілік қолданудың жүйелі әсерлері

Қантамыр эндотелийінің айналымдағы өсу факторы концентрациясының төмендегені байқалды. Көз ішіне енгізген кезде қан құйылулар мен артериялық тромбоз болуы да байқалған.

Аналық бездер функциясының бәсеңдеуі

Бевацизумаб фертильділікті бұзуы мүмкін, соған байланысты бала туатын жастағы әйелдерде бевацизумабпен емдеу басталғанға дейін фертильділікті сақтау шараларын талқылау керек.

Педиатрияда қолдану

18 жасқа толмаған балаларда бевацизумабтың қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Бевацизумабтың балалар мен жасөспірімдердегі фармакокинетикасының мәліметтері шектеулі.

Жүктілік және лактация кезінде қолдану

Бала туатын жастағы әйелдер емделу кезінде және одан кейін (6 айға дейін) контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалануға тиіс.

Жануарлардағы зерттеулердің деректері бар, олар дамудағы ақауларды қоса, ұрпақ өрбітуге уыттылығын көрсетті.

Ангиогенез шарананың дамуында аса маңызды рөл атқарады. Бевацизумабты қабылдаудың нәтижесінде ангиогенездің бәсеңдеуі жүктіліктің қолайсыз аяқталуына әкелуі мүмкін. IgG иммуноглобиндерінің плацента арқылы өтетіні белгілі және бевацизумаб шаранада ангиогенезді бәсеңдетеді деп жорамалданады, бұл шаранада күрделі бұзылулардың дамуына әкелуі мүмкін. Сондықтан жүктілік кезінде бевацизумабты қабылдауға болмайды.

Бевацизумабтың емшек сүтіне өтетін-өтпейтіні белгісіз. IgG иммуноглобиндерінің емшек сүтімен бөлініп шығатынын, және бевацизумаб жаңа туған

Бевацизумаб

нәрестенің дамуы мен өсуіне зиян келтіруі мүмкін екендігін ескерсек, әйелдер емделу кезінде бала емізуді тоқтатуы және бевацизумабтың соңғы дозасын енгізгеннен кейін кем дегенде 6 ай бойы сәбиін емізбеуі тиіс.

Бевацизумаб әйелдерде фертильділікті бұзуы мүмкін. Пациент әйелдердің көпшілігінде бевацизумабпен ем тоқтатылғаннан кейін фертильділік қалпына келген. Бевацизумабпен емнің фертильділікке кейіннен болатын әсерлері белгісіз.

Препараттың көлік құралын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Бевацизумабтың көлік құралдарын, механизмдерді басқару қабілетіне әсері жөнінде зерттеулер жүргізілмеген. Көруге немесе зейін қоюға әсер ететін жағымсыз реакциялар дамыған пациенттер көлік құралдарын және механизмдерді басқарудан тартынғаны жөн.

Қолдану жөніндегі нұсқаулар

Бевацизумаб препараты ісікке қарсы дәрілік заттарды қолдану тәжірибесі бар дәрігердің бақылауымен енгізілуі тиіс.

Дозалану режимі

Метастаздық колоректальді обыр (МКРО)

Бевацизумаб препаратының венаішілік инфузия түрінде енгізілуге ұсынылатын дозасы 2 аптада бір рет дене салмағына 5 мг/кг немесе 10 мг/кг немесе 3 аптада бір рет дене салмағына 7,5 мг/кг немесе 15 мг/кг құрайды.

Сүт безінің метастаздық үштік негативті обыры (СБМО)

Бевацизумаб препаратының ұсынылатын дозасы вена ішіне инфузия түрінде енгізілетін 2 аптада бір рет дене салмағына 10 мг/кг немесе 3 аптада бір рет дене салмағына 15 мг/кг құрайды.

Ұсақ жасушалы емес өкпе обыры (ҰЖЕӨӨ)

Бевацизумаб препараты платина препараттарының негізіндегі химиялық емге қосымша ретінде 6 циклдан артық енгізілмейді, содан соң Бевацизумаб препараты негізгі аурудың үдеуіне немесе ауыр уыттылық дамығанға дейін монотерапия түрінде қолданылады.

Ұсынылатын дозасы 3 аптада бір рет вена ішіне инфузия түрінде енгізілетін, дене салмағына 7,5 мг/кг немесе 15 мг/кг құрайды.

ҰЖЕӨӨ бар науқастардағы клиникалық тиімділігі дене салмағына 7,5 мг/кг дозада да, дене салмағына 15 мг/кг дозада да көрініс берді.

Бүйрек жасушасының жайылған және/немесе метастаздық обыры (БЖМО)

Бевацизумаб препараты в/і инфузия түрінде 2 аптада бір рет дене салмағына 10 мг/кг дозада енгізіледі.

Аналық бездің, жатыр түтігінің эпителиальді обыры немесе бастапқы перитонеальді обыр

Бірінші желілі ем

Бевацизумаб препараты 6 цикл бойы карбоплатинмен және паклитакселмен біріктіріліп, артынан 15 ай бойы немесе негізгі ауру үдегенше, немесе ауыр уыттылық дамығанша, қайсысының бұрын басталуына байланысты монотерапияда тағайындалады.

Бевацизумаб препаратын вена ішіне инфузия түрінде 3 аптада бір рет дене салмағына 15 мг/кг дозада енгізеді.

Аналық бездердің, фаллопий түтігі обырының немесе платина препараттарына сезімтал бастапқы перитонеальді обырдың (қайталанатын обыр) екінші желілі емі

Бевацизумаб препараты карбоплатинмен және гемцитабинмен біріктіріп 6 - 10 цикл бойы, немесе карбоплатинмен және паклитакселмен біріктіріп 6 - 8 цикл бойы, содан соң негізгі ауру үдегенге дейін монотерапия ретінде тағайындалады.

Бевацизумаб препаратын дене салмағына 15 мг/кг дозада 3 аптада бір рет вена ішіне инфузия түрінде енгізеді.

Аналық бездердің, фаллопий түтігі обырының немесе платина препараттарына төзімді бастапқы перитонеальді обырдың екінші желілі емі

Бевацизумаб препараты 2 аптада бір рет 10 мг/кг-ден вена ішіне инфузия түрінде мына препараттардың біреуімен: паклитакселмен, топотеканмен (топотеканды енгізудің «апта сайынғы» режимі кезінде – яғни әр 4 апта сайын 1, 8 және 15-ші күндері) немесе пегилірленген липосомалық доксорубицинмен біріктіріп немесе дене салмағына 15 мг/кг-ден 3 аптада бір рет вена ішіне инфузия түрінде топотеканмен біріктіріп тағайындалады, ол әр 3 апта сайын 5 күн қатарынан күн сайын қолданылады.

Жатыр мойнының обыры

Бевацизумаб препараты паклитакселмен және цисплатинмен немесе паклитакселмен және топотеканмен біріктіріп тағайындалады.

Бевацизумаб препаратын дене салмағына 15 мг/кг дозада 3 аптада бір рет вена ішіне инфузия түрінде енгізеді.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер(≥65)

Дозасын түзету қажет емес.

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде бевацизумабтың қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелмеген.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде бевацизумабтың қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелмеген.

Бевацизумаб

Енгізу әдісі және жолы

Назар аударыңыз! Бевацизумаб препараты *тек қана вена ішіне тамшылатып енгізіледі; препаратты вена ішіне сорғалатып енгізуге болмайды!*

Препарат интравитреальді енгізуге арналмаған!

Препараттың бастапқы дозасын химиялық емнен кейін вена ішіне инфузия түрінде 90 минут бойы енгізеді, кейінгі дозаларын химиялық емге дейін немесе одан кейін енгізуге болады. Егер алғашқы инфузияның көтерімділігі жақсы болса, екінші инфузияны 60 минут бойы енгізуге болады. Егер 60 минут ішіндегі инфузия жақсы көтерімді болса, кейінгі инфузияларының барлығын 30 минут ішінде жүргізуге болады.

Бевацизумаб препаратының дозасын жағымсыз реакциялардың пайда болуына байланысты азайту ұсынылмайды. Қажет болған жағдайда, бевацизумабпен емдеуді толық немесе уақытша тоқтату керек.

Бевацизумаб ерітіндісін, асептика ережелерін сақтай отырып, кәсіби мамандар дайындауы тиіс. Парентеральді енгізуге арналған ерітінділерін пайдаланар алдында, ішінде көзге көрінетін бөлшектердің бар-жоқтығын және түсінің өзгермегенін тексеру қажет.

Бевацизумаб препаратының қажетті мөлшерін асептика ережелерін сақтай отырып, 0,9% натрий хлориді ерітіндісінде талап етілетін көлемге дейін сұйылтады. Құтыдан Бевацизумаб препаратының қажетті мөлшерін шығарып алады және инъекцияға арналған натрий хлориді (0,9%) ерітіндісімен 100 мл көлемге дейін сұйылтады. Дене салмағына 10-15 мг/кг дозасын қабылдайтын жағдайы ауырлау пациенттер үшін көлемі 200-250 мл инфузияға арналған ерітінді дайындауға болады. Дайындалған ерітіндідегі бевацизумабтың концентрациясы 1,4–16,5 мг/мл шегінде болуы тиіс. Бевацизумаб ерітіндісін глюкоза ерітіндісімен араластыруға болмайды.

Бевацизумаб құрамында микробқа қарсы консервант жоқ, сондықтан инфузия ерітіндісінің стерильділігін қамтамасыз ету керек және оны дереу қолдану керек. Егер препарат дереу қолданылмаса, инфузияға арналған ерітіндіні сақтау уақыты мен сақтау шарттары пайдаланушыға жүктеледі. Егер сұйылту бақыланатын және тексерілген асептикалық жағдайда жүргізілсе, инфузия ерітіндісін 2 °С-ден 8 °С дейінгі температурада 24 сағаттан асырмай сақтауға болады. Инфузиялық ерітіндінің химиялық және физикалық тұрақтылығы 0,9% натрий хлоридінің ерітіндісінде 30°С аспайтын температурада 48 сағат бойы сақталады.

Бевацизумаб препаратының құрамында микробқа қарсы консервант жоқ, сондықтан дайындалған ерітіндінің стерильділігін қамтамасыз ету керек және оны тез арада пайдалану қажет.

Құтыда қалған концентраттың пайдаланылмаған кез келген мөлшерін жойыңыз, өйткені препараттың құрамында консерванттар жоқ.

Бевацизумаб пен поливинилхлоридті немесе полиолефинді пакеттер немесе инфузиялық түтікшелер арасында үйлесімсіздік байқалмаған.

Емдеу ұзақтығы

Емдеуді негізгі аурудың үдеуіне дейін немесе қолайсыз уыттылық пайда болғанға дейін жүргізу ұсынылады.

Артық дозалану жағдайында қабылдау қажет болатын шаралар

Бевацизумабты ең жоғарғы 20 мг/кг дозасында әр 2 апта сайын вена ішіне тағайындағанда кейбір пациенттерде ауыр дәрежедегі бас ауыруы (бас сақинасы) байқалған. Артық дозаланған жағдайда төменде атап келтірілген дозаға тәуелді жағымсыз реакциялар күшеюі мүмкін. Арнайы антидоты жоқ. Емі симптома-тикалық.

Дәрілік препаратты стандартты қолдану кезінде көрініс беретін жағымсыз реакциялар сипаттамасы және осы жағдайда қабылдау керек шаралар

Анағұрлым күрделі жағымсыз реакциялары: асқазан-ішек жолының тесілулері, өкпеден қан кетуді/қан түкіруді (өкпенің ұсақжасушалы емес обыры бар пациенттерде жиі кездеседі) қоса, қан құйылулар, артериялық тромбозмболия.

Бевацизумабты қабылдаған пациенттерде анағұрлым жиі байқалған: артериялық қысымның жоғарылауы, әлсіздік немесе астения, диарея және іштің ауыруы.

Артериялық қысымның жоғарылауы мен протеинурияның дамуы дозаға тәуелді сипатта болуы ықтимал.

Төменде Ұлттық обыр институтының (NCI-CTC) жіктеуі бойынша, бевацизумабты барлық көрсеткімдер бойынша түрлі химиялық емдеу режимдерімен біріктіріп қабылдаған пациенттерде кездескен, барлық ауырлық дәрежесіндегі жағымсыз реакциялар келтірілген.

Жағымсыз реакцияларының жиілігін сипаттау үшін келесі санаттар пайдаланылады: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$, бірақ $< 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1000$, бірақ $< 1/100$), сирек ($\geq 1/10000$, бірақ $< 1/1000$), өте сирек ($< 1/10000$), жиілігі белгісіз.

Жағымсыз реакциялары пайда болуының ең жоғары жиілігіне сәйкес белгілі бір санатқа жатқызылады. Бір жиілік санаты аясында жағымсыз реакциялар күрделілігінің төмендеу тәртібімен келтірілген. Атап келтірілген жағымсыз реакцияларының кейбіреулері химиялық емдеу кезінде жиі байқалады, алайда бевацизумаб химиялық емдеу препараттарымен біріктірілгенде аталған реакциялардың көріністерін күшейтуі мүмкін. Мысалдарына капецитабинмен немесе пегилирленген липосомалық доксорубицинмен емдеу кезіндегі алақан-табан синдромы, паклитакселмен немесе оксалиплатинмен емдеу кезіндегі шеткері сенсорлық нейропатия, паклитакселмен емдеу кезіндегі тырнақтардың зақымдануы немесе алопеция кіреді.

Өте жиі ($\geq 1/10$)

- фебрильді нейтропения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения

Бевацизумаб

- анорексия, гипомагниемия, гипонатриемия
- шеткері сенсорлық нейропатия, дизартрия, бас ауыруы, дәм сезудің бұзылуы
- көру бұзылулары, көзден жас ағу
- гипертензия, вена тромбозмолиялары
- ентігу, ринит, мұрыннан қан кету, жөтел
- ректалды қан кетулер, стоматит, іш кату, диарея, жүрек айнуы, құсу, іштің ауыруы
- жаралардың жазылуы кезіндегі асқынулар, эксфолиативті дерматит, терінің құрғауы, тері пигментациясының бұзылулары
- артралгия, миалгия
- протеинурия
- аналық бездер функциясының бәсеңдеуі
- астения, қажу, қызба, ауыру, мукозиттер
- дене салмағының азаюы.

Жиі ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- сепсис, абсцестер, теріасты шелінің қабынуы, несеп шығару жолдарының инфекциялары
- анемия, лимфоцитопения
- аса жоғары сезімталдық реакциялары, инфузиялық реакциялар
- дегидратация
- ми қанайналымының бұзылулары, естен тану, ұйқышылдық
- жүректің іркілісті жеткіліксіздігі, қарыншаустілік тахикардия
- артериялық тромбозмолиялар, қан кетулер, терең веналар тромбозы
- өкпеден қан кету, қан түкіру, өкпе эмболиялары, гипоксия, дисфония
- асқазан-ішек жолының тесілулері, илеус, ішек бітелісі, ректовагинальді жыланкөздер, тік ішек аймағының ауыруы
- алақан-табан синдромы (пальмарлық-плантарлық эритродизэстезия синдромы)
- жыланкөздердің түзілуі, бұлшықет әлсіздігі, арқаның ауыруы
- кіші жамбас аумағының ауыруы
- летаргиялық жағдайлар

Сирек ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

- некроздаушы фасциит
- қайтымды артқы энцефалопатия

Өте сирек ($< 1/10000$)

- гипертониялық энцефалопатия

Жиілігі белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес)

- бүйректің тромбоздық микроангиопатиясы, аневризмалар және артерияның қатпарлануы

- өкпе гипертензиясы, мұрын қалқасының тесілуі
- асқазан-ішек жолының ойық жаралы зақымданулары
- өт қалтасының тесілуі
- астыңғы жақсүйек остеонекрозы, басқа жерлерде орналасқан остеонекроз
- шарананың дамуындағы бұзылыстар.

NCI-CTCAE бойынша 3-5 дәрежедегі жағымсыз реакциялар

Өте жиі ($\geq 1/10$)

- фебрильді нейтропения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения
- шеткері сенсорлық нейропатия
- гипертензия
- диарея, жүрек айнуы, құсу, іштің ауыруы

Жиі ($\geq 1/100, < 1/10$)

- сепсис, абсцестер, теріасты шелінің қабынуы, несеп шығару жолдарының инфекциялары
- анемия, лимфоцитопения
- дегидратация, гипонатриемия
- ми қанайналымының бұзылулары, естен тану, ұйқышылдық, бас ауыруы
- жүректің іркілісті жеткіліксіздігі, қарыншаүстілік тахикардия
- артериялық тромбоэмболиялар, қан кетулер, веналық тромбоэмболия, терең веналар тромбозы
- өкпеден қан кету, қан түкіру, өкпе эмболиялары, мұрыннан қан кету, гипоксия, еңтігу
- асқазан-ішек жолының тесілулері, илеус, ішек бітелісі, ректовагинальді жыланкөздер, тік ішек аймағының ауыруы, стоматит
- алақан-табан синдромы (пальмарлық-плантарлық эритродизэстезия синдромы), жаралардың жазылуындағы асқинулар
- жыланкөздердің түзілуі, миалгия, бұлшықет әлсіздігі, арқаның ауыруы, артралгиялар
- протеинурия
- кіші жамбас аймағының ауыруы
- летаргиялық жағдайлар, мукозиттер

Жиілігі белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес)

- некроздаушы фасциит
- аса жоғары сезімталдық реакциялары
- қайтымды артқы энцефалопатия, гипертониялық энцефалопатия
- бүйректік тромбоздық микроангиопатия, аневризмалар және артерияның қатпарлануы
- өкпе гипертензиясы, мұрын қалқасының тесілуі
- асқазан-ішек жолының ойық жаралы зақымданулары, АІЖ тесілулері, ректальді қан кетулер, өт қалтасының тесілуі

Бевацизумаб

- астыңғы жақсүйек остеонекрозы
- аналық бездер функциясының бәсеңдеуі
- ұрық дамуының бұзылулары.

Күрделі жағымсыз реакциялар туралы қосымша ақпарат

Асқазан-ішек тесілулері және фистулалар

Бевацизумабты қолдану асқазан-ішек тесілулерінің күрделі жағдайларымен қатар жүруі мүмкін.

Пайда болған асқазан-ішек тесілулері туралы ҰЖЕӨО бар пациенттерде 1 %-дан аз, СБМО бар пациенттерде 1,3%-ға дейін, мБЖО және аналық бездер обыры бар пациенттерде 2%-ға дейін, және МКРО бар пациенттерде 2,7%-ға дейінгі жиілікте хабарланды. Жатыр мойнының қайталанатын және метастаздық обыры бар пациенттерде АІЖ тесілулері 3,2 % жағдайда кездескен (сондай-ақ барлық пациент әйелдерде анамнезінде сәулемен емдеу болған). Келтіріліп отырған жағымсыз әсерлері типі мен ауырлығына, құрсақ қуысында рентгенологиялық жолмен анықталатын, емдеусіз басылған бос ауаның жинақталуына байланысты, абдоминальді абсцесс дамуымен және өліммен аяқталатын ішек тесілуіне дейін ауытқып отырды. Бұл жағдайлардың ортақ ерекшелігі ойық жара ауруы, ісік некрозы, дивертикулит, немесе химиялық емдеумен астасқан колит кезіндегідей интраабдоминальді қабыну болды. АІЖ тесілулері күрделі тесілуі бар пациенттердің шамамен үштен бірінің өліміне себеп болды, бұл бевацизумабпен ем қабылдағандардың барлығының 0,2-1 %-ын құрайды.

МКРО және аналық бездердің обыры бар пациенттерде асқазан-ішек жыланкөздерінің 2%-ға дейінгі жиілікпен дамығаны туралы хабарланды, басқа жерлерде орналасқан ісіктер кезінде бұл жағымсыз реакциялар анағұрлым сирек кездеседі.

Гастроинтестинальді-қынаптық жыланкөздердің түзілуі

Жатыр мойнының қайталанатын немесе метастаздық обыры бар пациент әйелдерде ішек-қынап жыланкөздерінің даму жиілігі бевацизумабты қабылдаған топта 8,3 %-ды, және бақылау тобында 0,9 %-ды құрады; пациент әйелдердің барлығында анамнезінде сәулемен емдеу болған. Ішек-қынап жыланкөздерінің даму жиілігі бевацизумаб + химиялық ем қабылдаған, және бұрын сәулемен емделген жерде ісіктің қайталануы болған пациент әйелдер тобында 16,7 %, ал бұл кезде сәулеленген жерлерден тыс ісіктердің қайталануы бар пациент әйелдерде осыған ұқсас көрсеткіш – 3,6 % құрады. Аталған көрсеткіштер бақылау тобында сәйкесінше 1,1 % және 0,8 %. Кей жағдайларда ішек-қынап жыланкөздері бар пациенттерде стома сала отырып операциялық араласуды қажет ететін ішек бітелісінің дамуы байқалуы мүмкін.

Жыланкөздердің басқа түрлерінің түзілуі

Бевацизумабпен ем кезінде өліммен аяқталу жағдайларын қоса, жыланкөздердің даму қаупі жоғарылайды.

Жатыр мойнының қайталанатын немесе метастаздық обыры бар пациент әйелдерде бевацизумабты қолдану аясында 1,8 % жағдайда және бақылау тобында - 1,4 % жағдайда басқа жерлерде орналасқан жыланкөздердің (қынаптық, қуықтағы) дамығаны байқалды.

Бевацизумабты әртүрлі қолдану көрсетілімдері бойынша қабылдаған пациенттерде басқа да ағзаларда (трахеоэзофагеальді, бронхоплевралық, урогенитальді, билиарлы) дамыған фистулалар туралы жиі емес ($\geq 0.1\%$ - $< 1\%$) хабарланды. Фистулалардың дамуы бевацизумабты қабылдай бастаған 1 аптадан бастап 1 жылдан аса уақытқа дейінгі емдеу курсының түрлі кезеңдерінде, ең жиісі – емдеудің алғашқы 6 айында тіркелді.

Жаралардың жазылуы кезіндегі асқынулар

Бевацизумаб жаралардың жазылу үдерісіне жайсыз әсерін тигізуі мүмкін. Бевацизумабты енгізуді бастағанға дейінгі 28-60 күннің ішінде ауқымды хирургиялық араласу жасалған мКРО бар пациенттерде операциядан кейінгі қан кетулер немесе жаралардың жазылу үдерісіндегі асқынулар қаупінің жоғарылауы байқалмаған. Егер пациентке операция сәтінде бевацизумаб енгізілсе, операциядан кейін алғашқы 60 күнде дамитын операциядан кейінгі қан кетулер немесе жараның жазылуындағы асқынулар жиілігінің жоғарылауы байқалды. Жиілігі 10% (4/40) және 20% (3/15) аралығында ауытқып отырды.

Жергілікті таралған және СБМО кезінде жаралардың жазылуының 3-5 дәрежедегі асқынулары бевацизумабты паклитакселмен біріктіріп қабылдаған 1,1% пациент әйелде және бақылау тобындағы 0,9% пациент әйелде байқалды.

Аналық бездердің обыры бар пациент әйелдерде жаралар жазылуының 3-5 дәрежедегі бұзылулары (NCI-CTCAE) бевацизумабты тағайындағанда 1,8% және бақылау тобында - 0,1% жағдайда кездескен.

Гипертензия

Бевацизумабты қабылдаған пациенттерде гипертензияның жалпы жиілігі (барлық дәрежелері) 42,1% дейін, ал салыстыру тобында 14% дейін ауытқыды.

3 және 4 дәрежедегі гипертензия (ішуге арналған гипертензияға қарсы дәрілер тағайындауды талап еткен) бевацизумаб алған пациенттерде 0,4-17,9% жиілікте кездесті. 4 дәрежедегі гипертензия (гипертониялық криз) химиялық емді ғана алған 0,2% пациентпен салыстырғанда, бевацизумабты химиялық еммен бірге алған 1,0% пациентте байқалды.

Гипертензия ангиотензин өзгертуші фермент тежегіштері, диуретиктер, кальций өзекшелерінің блокаторлары тобындағы дәрілік препараттармен жақсы бақыланды. Ол сирек жағдайда ауруханаға жатқызуға немесе бевацизумабты тоқтатуға себеп болды.

Гипертензиялық энцефалопатия өте сирек хабарланды, жағдайлардың кейбіреулері өлімге ұшыратты.

Бевацизумабпен астасқан гипертензияның туындау қаупі пациенттердің баста-

Бевацизумаб

пқы сипаттамаларымен, бұрыннан бар аурулармен немесе қатарлас емдеумен өзара байланысы болмаған.

Қайтымды артқы энцефалопатия синдромы (ҚАЭС)

Бевацизумабпен емделген науқастарда ҚАЭС сәйкес келетін симптомдар кешенінің дамуы жөнінде хабарламалар бар. Осы сирек неврологиялық бұзылыс мынадай симптомдармен көрініс береді: ұстамалар, бас ауыру, сана өзгерісі, көру бұзылыстары немесе гипертензиямен қатар жүретін немесе жүрмейтін кортикальді соқырлық. ҚАЭС клиникалық белгілері спецификалық емес және бұл жағдай аспаптық зерттеу әдістерімен (дұрысы, магниттік-резонанстық томография көмегімен) растауды қажет етеді.

ҚАЭС белгілері бар пациенттерде бевацизумабты тоқтатумен қатар, гипертензияның аталған симптомдарын барынша ертерек емдеу және бақылау қажет (егер жағдай бақыланбайтын артериялық гипертензиямен қатар жүрсе). Бұл жағдай бевацизумабпен емдеуді тоқтату аясында барынша жылдам басылады, алайда кейбір пациенттерде қалдықтық неврологиялық құбылыстар болуы мүмкін. ҚАЭС бар пациенттерде бевацизумабпен емдеуді қайта бастау ықтималдығы зерттелген жоқ. ҚАЭС дамыған 8 жағдай байқалды, олардың 2-еуі МРТ мәліметтері арқылы расталған жоқ.

Протеинурия

Бевацизумабты қабылдаған пациенттерде жиілігі 0,7 %-дан 54,7 %-ға дейін болатын протеинурия пайда болғаны жөнінде хабарланды.

Ол ауырлығы бойынша клиникалық симптомсыз, транзиторлы түрлерден, іздік протеинуриядан ауырлығы бойынша басым көпшілігі 1 дәрежедегі нефроздық синдромға дейін ауытқумен болған. 3 дәрежедегі протеинурия емделген 10,9 % пациентте білінді. 4 дәрежедегі протеинурия (нефроздық синдром) 1,4% пациентте байқалды. Протеинурия бүйрек функциясының бұзылуымен астаспаған, сирек жағдайларда бевацизумабпен емдеуді уақытша тоқтатуды талап еткен.

Бевацизумабпен емдеу басталғанша және емделу барысында несепті талдау көмегімен протеинурияға мониторинг жасау ұсынылған. Клиникалық зерттеулердің көпшілігінде несептегі ақуыздың тәулігіне 2 г-ден көп деңгейі осы деңгейдің тәулігіне 2 г дейін азайғанша бевацизумабпен емдеуді тоқтата тұруға себеп болды.

Қан кету

Бүкіл көрсеткіштер бойынша NCI-CTCAE жіктеуі бойынша 3-5 ауырлықтағы қан кетудің жалпы жиілігі бевацизумабты қабылдаған барлық пациенттерде 0,4-тен 6,9 % дейін, және бақылау топтарында 4,5 % дейін ауытқыды. Жатыр мойнының қайталанатын немесе метастаздық обыры бар пациент әйелдерде 3-5 дәрежедегі қан кетулердің даму жиілігі тек паклитакселмен және топотеканмен емдеу кезіндегі 4,6 %-бен салыстырғанда, бевацизумабпен паклитаксел және топотеканмен біріктіріп емдеу кезінде 8,3 %-ды құрады.

Көбінесе ісік түйінінен (төменнен қараңыз) қан кетулер, сондай-ақ елеусіз тері-шырышты қабат қанталаулары байқалды.

Ісікпен астасқан қан кетулер

Өкпеден ауқымды қан кетулер/қан түкіру, ең алдымен, ҰЖЕӨО бар пациенттерге жүргізілген зерттеулерде байқалды. Болуы мүмкін қауіп факторларына ісіктің жалпақжасушалы типі, ревматизмге қарсы /қабынуға қарсы дәрілік препараттармен емдеу, антикоагулянттармен емдеу, алдыңғы сәулелік ем немесе бевацизумабпен ем, атеросклероздың болуы, ісіктің орталықтық орналасуы, емдеуге дейінгі немесе емдеу кезіндегі ісік кавитациясы жатады. Статистикалық тұрғыдан елеулі өзара байланыстылығы бар факторлар бевацизумабты тағайындау және ісіктің жалпақжасушалы типі болып табылады.

ҰЖЕӨО бар пациенттерде, жалпақ жасушалы түрін қоспағанда, барлық ауырлық дәрежесіндегі қан кетулер бевацизумабты химиялық емдеумен біріктіріп қабылдаған топта 9,3 %-ға дейінгі жиілікпен, және тек химиялық емдеу қабылдаған топта – 5%-ға дейінгі жиілікпен байқалды. Ауырлық дәрежесі 3-5 дәрежедегі қан кетулер/қан түкіру бевацизумабты химиялық емдеумен біріктіріп қабылдаған топта 2,3% жиілікпен, және тек химиялық емдеуді қабылдаған топта – 1 %-дан аз жиілікпен байқалды. Ауқымды қан кету жағдайларының үштен екісіне дейінгісі өліммен аяқталды.

Тік ішектен қан кету мен меленаны қоса, асқазан-ішектен қан кетулер МКРО бар науқастарда дамыды және ісікпен астасқан деп бағаланды.

Ісікпен астасқан қан кетулер, ісіктердің мида жасырын метастаздары бар пациенттерде орталық жүйке жүйесіндегі қан кетулерді қоса, басқа типтері мен орналасулары кезінде де сирек байқалды. ОЖЖ-да емделмеген метастаздары бар пациенттерде ОЖЖ-дағы қан кетулердің даму жиілігі бағаланған жоқ. Мәліметтерді талдағанда 3,3 % пациенттерде бевацизумабты қабылдамаған 1% пациенттермен (ауырлығы 5 дәрежедегі қан кету) салыстырғанда, бевацизумабпен емдеу кезінде ОЖЖ метастаздарына қан кету байқалды (барлық жағдайлардың ауырлығы 4 дәрежеде).

Шырыштарға қан құйылу бевацизумабты қабылдаған пациенттерде 50%-ға дейінгі жиілікпен байқалды. Олардың ішінен анағұрлым жиі кездескені 1 дәрежедегі мұрыннан қан кету болды, ұзақтығы 5 минуттан аз болды, оны тоқтату үшін медициналық араласу және бевацизумабты енгізу режимін өзгерту қажет емес. Болжам бойынша шырыштарға елеусіз қан құйылу жиілігі бевацизумаб препаратының дозасына тәуелді болуы мүмкін.

Гингивальді немесе қынаптық елеусіз қан кетудің сирек жағдайлары туралы хабарламалар бар.

Тромбоэмболиялар

Артериялық тромбоэмболиялар

Ишемиялық инсультті, транзиторлы ишемиялық шабуылды және миокард ин-

Бевацизумаб

фарктісін қоса, артериялық тромбоэмболия жиілігінің жоғарылауы барлық көрсеткіштері бойынша, бевацизумабты қабылдаған пациенттерде байқалды.

Артериялық тромбоэмболияның жалпы жиілігі емдеу құрамында бевацизумабты қабылдаған топтарда 3,8% және бақылау топтарында 2,1 % дейін жетті. Өліммен аяқталу стандартты химиялық ем алғандардың арасындағы 0,5%-бен салыстырғанда, бевацизумабты қабылдаған науқастар арасында 0,8% жиілікте тіркелген. Цереброваскулярлы инциденттер (инсульт және транзиторлы ишемиялық шабуылды қоса) бевацизумабты химиялық еммен қабылдаған науқастарда 2,7 % және стандартты химиялық емдегі науқастарда 0,5% жиілікте болды. Миокард инфарктісі химиялық еммен біріккен бевацизумабтың көмегімен емделген 1,4% және тек химиялық ем алған 0,7% пациентте дамыды.

Веналық тромбоэмболиялар

Веналық тромбоэмболиялар жиілігі клиникалық зерттеулерде химиялық еммен біріккен бевацизумаб және тек химиялық ем алған топтарда бірдей болды. Веналық тромбоэмболиялар терең веналар тромбозымен, өкпе артериясы эмболиясымен және тромбофлебиттермен көрініс берді.

Веналық тромбоэмболия жағдайларының жиынтық жиілігі, тек химиялық ем алған топтағы 3,2% - 15,6 %-бен салыстырғанда, бевацизумабты қабылдаған топтарда 2,8%-дан 17,3% дейін ауытқып отырды.

3-5 дәрежедегі веналық тромбоэмболиялар (NCI-CTCAE) тек химиялық ем қабылдаған пациенттердегі (жатыр мойнының обырын қоспағанда, барлық жерлерде орналасқан ісіктер кезінде) 4,9%-бен салыстырғанда, бевацизумабты химиялық еммен бірге қабылдаған пациенттерде 7,8 жиілікпен байқалды. Жатыр мойнының қайталанатын немесе метастаздық обыры бар пациенттерде 3-5 дәрежедегі (NCI-CTCAE) веналық тромбоэмболиялар паклитакселді цисплатинмен қабылдаған пациенттердегі 7%-бен салыстырғанда, бевацизумабты паклитакселмен және цисплатинмен біріктіріп қабылдаған пациенттерде 15,6%-ға дейінгі жиілікпен байқалған.

Тек химиялық емді қабылдағандармен салыстырғанда, бевацизумабты химиялық еммен бірге қабылдаған пациенттерде веналық тромбоэмболияның қайталануының өте жоғары қаупі бар.

Іркілісті жүрек жеткіліксіздігі (ІЖЖ)

ІЖЖ ісіктері әртүрлі орналасқан науқастарда дамыды, бірақ көбінесе СБМО кезінде білінді. СБМО бар науқастарда бевацизумабты химиялық еммен бірге алған тобында, бақылау тобымен салыстырғанда, ауырлығы 3-5 дәрежедегі іркілісті жүрек жеткіліксіздігі жиілігінің жоғарылауы білінді: тиісінше, 3,5% және 0,9% дейін.

Осы пациенттердің көпшілігінде тиісті дәрі-дәрмекпен емделуден соң симптоматиканың және/немесе сол жақ қарынша функциясының жақсаруы көрінді.

II-IV дәрежедегі (NYHA жіктеуі бойынша) ІЖЖ бұрыннан бар пациенттерге бе-

вацизумабтың әсері зерттелген жоқ, сондықтан осы топта бевацизумабпен емдеу аясында ІЖЖ даму қаупін бағалауға қатысты деректер жоқ.

Антрациклиндерді алдын ала тағайындау және/немесе кеуде қуысы аумағын алдын ала сәулемен емдеу ІЖЖ қаупін тудыруы мүмкін фактор ретінде қарастырылады.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары, инфузиялық реакциялар

Кейбір зерттеулерде анафилаксиялық және анафилактоидтық реакциялардың даму жиілігі химиялық еммен біріктірілген бевацизумабты қабылдаған пациенттерде тек химиялық ем алған пациенттердегі ұқсас көрсеткіштен жоғары болды және 5 %-ға жуықты құрады.

Инфекциялық асқынулар

Жатыр мойнының қайталанатын немесе метастаздық обыры бар пациент әйелдерде 3-5 дәрежедегі инфекциялық асқынулар паклитакселді топотеканмен қабылдаған топтағы 13%-бен салыстырғанда, бевацизумабты паклитакселмен және топотеканмен біріктіріп қабылдаған топтың 24 %-ында байқалды.

Аналық бездер функциясының жеткіліксіздігі

Бевацизумаб тағайындалғанда аналық бездер функциясы жеткіліксіздігінің жаңа жағдайларының дамуы (3 ай бойы аменорея ретінде білінетін, ФСГ деңгейі 30 мХБ-мл кем, β -АХГ бойынша жүктілікке теріс тест) плацебо тағайындалған кездегіден жиірек: сәйкесінше 39% және 2,6% жағдай байқалды. Бевацизумабты тағайындауды тоқтатқаннан кейін әйелдердің 86,2%-ында аналық бездер функциясының қалпына келуі байқалды. Бевацизумабтың фертильділікке кейіннен білінетін әсері анықталған жоқ.

Зертханалық ауытқулар

Нейтрофилдер мен лейкоциттер санының азаюы және несепте ақуыздың болуы бевацизумаб тағайындаумен байланысты болуы мүмкін. Бевацизумаб алған пациенттерде ауырлығы 3 және 4 дәрежедегі зертханалық көрсеткіштердің ауытқу жиілігінің жоғарылауы білінді: гипергликемия, гемоглобин деңгейінің төмендеуі, гипокалиемия, гипонатриемия, лейкопения, протромбиндік уақыттың және қалыпқа келтіретін көрсеткіштің артуы.

Сарысу креатинині концентрациясының протеинурия болғанда немесе болмаған кезде транзиторлық жоғарылауы (бастапқы концентрациясымен салыстырғанда 1,5 –1,9 есе жоғары) байқалды. Сарысу креатинині концентрациясының байқалған жоғарылауы бевацизумабпен ем қабылдаған пациенттерде бүйрек функциясы бұзылуының клиникалық біліністері жиілігінің жоғарылауымен қатар жүрген жоқ.

Егде жастағы пациенттер

УЖастың 65-тен асуы, цереброваскулярлық тромбоэмболияны, транзиторлы ишемиялық шабуылды және миокард инфарктісін қоса, артериялық тромбоэмболиялардың даму қаупінің артуымен қатар жүретіні анықталды. Пациент-

Бевацизумаб

тердің осы тобында, 65 жасқа толмаған топпен салыстырғанда, басқа да қолайсыз реакциялар көбірек жиілікпен байқалды: 3-4 дәрежедегі лейкопения және тромбоцитопения, нейтропенияның барлық дәрежелері, диарея, жүрек айну, бас ауыру және қажу. Зерттеулердің бірінде бевацизумабты қолдану аясында гипертензияның даму жиілігі, 65 жастан кіші пациенттерге қарағанда, егде жастағы пациенттерде 2 есе жоғары болды. Бевацизумабты қолдану аясында аналық бездердің платина препараттарына төзімді қайталанатын обыры бар пациент әйелдерде алопеция, мукозиттер, шеткері сенсорлық нейропатия, протеинурия мен гипертензия 65 жастан кіші пациент әйелдерге қарағанда, егде жастағы пациент әйелдерде кемінде 5%-ға жиі байқалды.

Бевацизумабты қабылдаған, жасы 65-тен асқан пациенттер тобында, жасы 65-тен кіші пациенттермен салыстырғанда, асқазан-ішектің тесілуі, жара жазылуының асқынулары, гипертензия, протеинурия, ІЖЖ және қан кету сияқты басқа да қолайсыз реакциялар жиілігінің артуы болмаған.

Балалар

Бевацизумабты қолданудың 18 жасқа толмаған пациенттердегі қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Бевацизумабты 18 жасқа толмаған пациенттерде қолдануға болмайды.

Әдебиеттер мәліметтері бойынша 18 жасқа толмаған пациенттерде бевацизумабты қолдану аясында мандибулярлы емес остеонекроз жағдайы байқалған.

Тіркеуден кейінгі кезеңде байқалатын жағымсыз реакциялар

Жиі

- дисфония

Сирек ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

- некроздаушы фасциит (жаралар жазылуының асқынулары, АІЖ тесілуінің, немесе фистулалар түзілуі аясында)
- қайтымды артқы энцефалопатия синдромы

Өте сирек ($< 1/10000$)

- гипертониялық энцефалопатия

Жиілігі белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес)

- төмендегі көріністермен жүретін аса жоғары сезімталдық реакциялары: ентігу/тыныстың тарылуы, қан кернеулер, ысынулар, терінің қызаруы, кедуденің ауыруы, гипотензия немесе гипертензия, жүрек айнуы/құсу, діріл
- ренальді тромбоздық микроангиопатия, ол сунитинибпен бір мезгілде немесе онсыз қолдану аясындағы протеинуриямен білінуі мүмкін
- мұрын қалқасының тесілуі, өкпе гипертензиясы
- асқазан-ішек жолының ойық жаралы зақымданулары
- өт қалтасының тесілуі
- астыңғы жақсүйек остеонекрозы (көп жағдайларда, бастапқыда аталған аурудың даму қаупі жоғары болған пациенттерде, әсіресе инфузиялық

бисфосфонаттарды қолдану аясында және/немесе инвазивті стоматологиялық емшаралар аясында)

- мандибулярлы емес остеонекроз
- бевацизумабты монотерапияда немесе эмбриоуытты дәрілермен біріктіріп қабылдаған пациент әйелдерде шарана дамуының бұзылу жағдайлары.

Жағымсыз дәрілік реакциялар туындағанда медициналық қызметкерге, фармацевтикалық қызметкерге немесе, дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса, дәрілік препараттарға болатын жағымсыз реакциялар (эсерлер) жөніндегі ақпараттық деректер базасына тікелей хабарласу керек:

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Тауарлар мен көрсетілетін қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК <http://www.ndda.kz>

Қосымша мәліметтер

Дәрілік препарат құрамы

Бір мл концентрат құрамында

белсенді зат - 25 мг бевацизумаб,

қосымша заттар: натрий дигидрофосфаты моногидраты, натрий гидрофосфаты, α, α -трегалоза дигидраты, полисорбат 20, инъекцияға арналған су.

Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы

Түссізден ашық-қоңыр түске дейінгі, мөлдір немесе бозанданатын сұйықтық.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат, 25 мг/мл.

4 немесе 16 мл препарат І класты гидролитикалық түссіз бейтарап шыныдан жасалып, резеңке тығынмен тығындалған, алюминий қалпақшалармен қаусырылған құтыларда. Әр құтыға өздігінен жабысатын заттаңба жапсырылады.

1 құты (4 мл немесе 16 мл препараттан) медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картоннан жасалған қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

2°C-ден 8°C-ге дейінгі температурада жарықтан қорғалған жерде. Мұздатып қатыруға болмайды!

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Бевацизумаб

Сақтау мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханадан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші туралы мәліметтер

«Қарағанды фармацевтикалық кешені» ЖШС

Қазақстан Республикасы

100009, Қарағанды қ., Ғазалиев к-сі, 16 кұр.

Тел. (7212) 90-80-51, факс (7212) 90-65-49, e-mail: kphk@kphk.kz,

сайт: www.kphk.kz.

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы:

«Қарағанды фармацевтикалық кешені» ЖШС

Қазақстан Республикасы

100009, Қарағанды қ., Ғазалиев к-сі, 16 кұр.

Тел. (7212) 90-80-51, факс (7212) 90-65-49, e-mail: kphk@kphk.kz,

сайт: www.kphk.kz.

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттар сапасына қатысты шағымдар (ұсыныстар) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Қарағанды фармацевтикалық кешені» ЖШС

Қазақстан Республикасы

100009, Қарағанды қ., Ғазалиев к-сі, 16 кұр.

Тел. (7212) 90-80-51, факс (7212) 90-65-49, e-mail: kphk@kphk.kz,

сайт: www.kphk.kz.

Бевацизумаб

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского
и фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «4» декабря 2020 г.
№ N034411, № N034410

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ)

▼ *Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений по безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.*

Торговое наименование

Бевацизумаб

Международное непатентованное название

Бевацизумаб

Лекарственная форма, дозировка

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 25 мг/мл

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты. Антинеопластические препараты. Антинеопластические препарата другие. Моноклональные антитела. Бевацизумаб

Код АТХ L01XC07

Показания к применению

- в комбинации с производными фторпиримидина для лечения метастатического колоректального рака
- в комбинации с капецитабином в качестве терапии первой линии метастатического тройного негативного рака молочной железы (мРМЖ) у пациенток, которым не показана терапия антрациклинами или таксанами.

Бевацизумаб

Пациенткам, которые получали таксаны и антрациклины в течение предшествующих 12 месяцев, терапия бевацизумабом в комбинации с капецитабином не рекомендована

- в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины для лечения нерезектабельного, метастатического или рецидивирующего немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ), неплоскоклеточного гистологического типа
- в комбинации с интерфероном альфа-2а в качестве терапии первой линии распространенного и/или метастатического почечноклеточного рака (мПКР)
- в комбинации с карбоплатином и паклитакселом в качестве терапии первой линии распространенного (стадии IIIВ, IIIС и IV по классификации FIGO) эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака
- в комбинации с карбоплатином и гемцитабином в качестве терапии первого рецидива платиночувствительного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака, чувствительного к препаратам платины, у пациентов, которые не получали ранее терапию бевацизумабом, другими ингибиторами СЭФР или лекарственными средствами, направленными на рецепторы к СЭФР
- в комбинации с паклитакселом, топотеканом или пегилированным липосомальным доксорубицином в качестве терапии второй линии эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака, резистентного к препаратам платины, у пациентов, которые ранее получили не более 2 режимов химиотерапии и которые не получали ранее терапию бевацизумабом, другими ингибиторами СЭФР или лекарственными средствами, направленными на рецепторы к СЭФР
- в комбинации с паклитакселом и цисплатином или паклитакселом и топотеканом (у пациентов, которые не могут получать терапию препаратами платины) в качестве терапии прогрессирующего или рецидивирующего метастатического рака шейки матки.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к бевацизумабу или к любому другому компоненту препарата
- повышенная чувствительность к препаратам на основе клеток яичников китайского хомячка или к другим рекомбинантным человеческим или гуманизированным антителам
- период беременности и лактации.

Необходимые меры предосторожности при применении

Препарат Бевацизумаб следует применять с осторожностью при:

- артериальной тромбоэмболии в анамнезе
- сахарном диабете
- возрасте старше 65 лет
- врожденном геморрагическом диатезе и приобретенной коагулопатии
- приеме антикоагулянтов для лечения тромбоэмболии до начала терапии бевацизумабом
- клинически значимом сердечно-сосудистом заболевании (ишемическая болезнь сердца или застойная сердечная недостаточность в анамнезе)
- артериальной гипертензии
- венозной тромбоэмболии
- заживлении ран
- кровотечении/кровохарканье
- желудочно-кишечной перфорации в анамнезе
- синдроме задней обратимой энцефалопатии
- нейтропении
- протеинурии.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Влияние противоопухолевых лекарственных препаратов на фармакокинетику бевацизумаба

Не выявлено клинически значимого влияния сопутствующей химиотерапии на фармакокинетику бевацизумаба. Не обнаружено статистически или клинически значимых различий клиренса бевацизумаба у пациентов, получавших монотерапию, и у пациентов, получавших препарат бевацизумаб в комбинации с интерфероном альфа-2а или химиотерапевтическими препаратами (ИФЛ, ФУ/ЛВ, карбоплатин/паклитаксел, капецитабин, доксорубин и цисплатин/гемцитабин).

Влияние бевацизумаба на фармакокинетику других противоопухолевых препаратов

Не было зарегистрировано клинически значимого влияния бевацизумаба на фармакокинетику сопутствующих препаратов: интерферон альфа-2а или химиотерапевтических препаратов: иринотекан (и его активный метаболит SN38), капецитабин, оксалиплатин (определялось по свободному и общему уровню платины) и цисплатин. Достоверных данных о влиянии бевацизумаба на фармакокинетику гемцитабина нет.

Комбинация бевацизумаба и сунитиниба

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

Бевацизумаб

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

Комбинация с препаратами платины или таксанами

Повышение частоты развития тяжелой нейтропении, фебрильной нейтропении или инфекций с или без тяжелой нейтропении (включая случаи с летальным исходом) наблюдались в основном у пациентов, получавших химиотерапию на основе таксанов или препаратов платины для лечения немелкоклеточного рака легкого и метастатического рака молочной железы.

Моноклональные антитела к рецепторам эпидермального фактора роста (EGFR) в комбинации с бевацизумабом и химиотерапией

Исследований взаимодействия не проводилось.

Моноклональные антитела к рецепторам эпидермального фактора роста (EGFR) не следует назначать для лечения метастатического колоректального рака в комбинации с химиотерапевтическими режимами, содержащими бевацизумаб.

Результаты рандомизированных исследований 3 фазы у пациентов с метастатическим колоректальным раком предполагают, что применение моноклональных антител к EGFR (пантумаб и цетуксимаб) в комбинации с бевацизумабом и химиотерапией ассоциируются со снижением показателей выживаемости без прогрессирования и/или общей выживаемости и увеличением токсичности при сравнении с применением только бевацизумаба и химиотерапии.

Лучевая терапия

Безопасность и эффективность сочетания лучевой терапии с бевацизумабом не установлены.

Специальные предупреждения

В медицинской документации больного следует указывать торговое наименование и номер серии препарата. Лечение препаратом Бевацизумаб можно проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.

Перфорация желудочно-кишечного тракта

У пациентов, получающих бевацизумаб, существует повышенный риск развития перфорации желудочно-кишечного тракта и желчного пузыря. Внутрибрюшное воспаление может быть фактором риска для перфорации желудка или кишечника у больных МКРР, поэтому необходимо проявлять осторожность при лечении бевацизумабом таких пациентов. Ранее полученные курсы лучевой терапии являются фактором риска развития перфораций ЖКТ у пациентов с раком

шейки матки (у всех пациентов с раком шейки матки, у которых развились перфорации ЖКТ, в анамнезе была лучевая терапия).

При развитии перфорации лечение бевацизумабом следует прекратить.

Образование гастроинтестинально-вагинальных свищей

У пациентов с раком шейки матки, получавших бевацизумаб, наблюдался повышенный риск развития гастроинтестинально-вагинальных свищей. Ранее полученные курсы лучевой терапии являются фактором риска развития гастроинтестинально-вагинальных свищей у пациентов с раком шейки матки (у всех пациентов с раком шейки матки, у которых развились гастроинтестинально-вагинальные свищи, в анамнезе была лучевая терапия). Рецидивирование опухоли в зоне полученного облучения также является важным фактором риска развития гастроинтестинально-вагинальных свищей.

Образование других видов свищей

У пациентов, получающих бевацизумаб, повышен риск образования свищей.

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

Осложнения при заживлении ран

Бевацизумаб может отрицательно влиять на заживление ран, включая ухудшение образования анастомозов (в том числе с летальным исходом). Лечение бевацизумабом следует начинать не ранее, чем через 28 дней после хирургического вмешательства или до полного заживления хирургической раны. При развитии осложнений, связанных с заживлением раны, лечение бевацизумабом необходимо временно приостановить до полного заживления раны. Прием препарата Бевацизумаб так же необходимо временно прекратить в случае проведения плановой хирургической операции.

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

Гипертензия

У пациентов, получавших бевацизумаб, наблюдалась повышенная частота возникновения артериальной гипертензии. Клинические данные по безопасности позволяют предположить, что частота случаев артериальной гипертензии зависит от дозы бевацизумаба. Бевацизумаб может быть назначен только пациентам

Бевацизумаб

с предварительно компенсированной артериальной гипертензией. Нет информации о влиянии бевацизумаба во время начала лечения у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. При назначении бевацизумаба таким пациентам необходимо проявлять осторожность и постоянно контролировать артериальное давление. У пациентов с артериальной гипертензией, требующей лекарственной терапии, рекомендуется временно прекратить терапию бевацизумаба до достижения адекватного контроля АД.

В большинстве случаев нормализация АД достигается с помощью стандартных антигипертензивных средств, подобранных индивидуально для каждого пациента. Использование диуретиков для лечения гипертензии не рекомендовано пациентам, получающим химиотерапию на основе цисплатина.

Если не удаётся установить медикаментозный контроль АД, при развитии гипертонического криза или гипертонической энцефалопатии прием бевацизумаба необходимо прекратить.

Синдром обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ)

Существуют сообщения о развитии у больных, лечившихся бевацизумабом, симптомокомплекса, соответствующего СОЗЭ. Это редкое неврологическое расстройство, которое проявляется следующими симптомами: припадки, головная боль, изменения сознания, расстройства зрения или кортикальная слепота, сопровождающаяся гипертензией, или без нее. Подтверждение диагноза СОЗЭ требует проведения визуализирующего исследования головного мозга (предпочтительно с помощью магнитно-резонансной томографии). У пациентов с признаками СОЗЭ рекомендуется прекратить введение препарата Бевацизумаб и провести симптоматическое лечение, включая антигипертензивное. Безопасно ли возобновить лечение бевацизумабом у пациентов, перенесших СОЗЭ, неизвестно.

Протеинурия

Риск развития протеинурии повышен у пациентов с артериальной гипертензией в анамнезе. Возможно, что протеинурия любой степени тяжести зависит от дозы бевацизумаба. До начала и во время терапии бевацизумабом рекомендуется проводить анализ мочи на протеинурию. При развитии протеинурии 4 степени (нефротический синдром) бевацизумаб необходимо отменить.

Артериальная тромбоэмболия

Частота артериальной тромбоэмболии, включая ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку и инфаркт миокарда была выше в группе больных, получавших бевацизумаб в комбинации с химиотерапией, по сравнению с группой, получавших только химиотерапию. Артериальная тромбоэмболия в анамнезе, сахарный диабет или возраст старше 65 лет ассоциируется с повышенным риском возникновения артериальной тромбоэмболии во время лечения бевацизумабом. Лечение бевацизумабом у таких пациентов следует проводить с

осторожностью. При развитии артериальных тромбоэмболических осложнений лечение бевацизумабом следует прекратить.

Венозная тромбоэмболия

У больных, получающих бевацизумаб, в том числе у пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки, получавших бевацизумаб в комбинации с паклитакселом, может быть повышен риск развития венозных тромбоэмболических осложнений, включая легочную тромбоэмболию. При развитии легочной тромбоэмболии, угрожающей жизни больного (степень 4) лечение бевацизумабом следует прекратить, при 3 степени и ниже пациенты нуждаются в более тщательном наблюдении.

Кровотечение

У пациентов, получающих бевацизумаб, может быть повышен риск кровотечения, в особенности, связанного с опухолью. Если во время лечения возникло кровотечение 3 или 4 степени тяжести бевацизумаб следует отменить.

Риск кровоизлияния в мозг у больных с метастатическим поражением ЦНС, получающих бевацизумаб, в настоящее время неизвестен, так как эти пациенты исключались. Необходимо проводить мониторинг симптомов внутричерепных кровоизлияний, в случае их возникновения отменить терапию бевацизумабом.

Не существует данных о безопасности бевацизумаба у пациентов с врождённым геморрагическим диатезом, приобретённой коагулопатией или получавших полные дозы антикоагулянтов по поводу тромбоэмболии перед началом лечения бевацизумабом. Поэтому перед началом лечения таких больных следует оценить риск кровотечения. При применении варфарина для лечения венозных тромбозов, развившихся на фоне введения бевацизумаба, увеличения частоты серьёзных кровотечений (3 степени и выше) не отмечено.

Легочное кровотечение/кровохарканье

У пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого, получающих бевацизумаб, может быть повышен риск серьёзных кровотечений, которые могут быть летальными. Пациенты, у которых в недавнем прошлом было легочное кровотечение (более 2,5 мл крови), не должны получать бевацизумаб.

Аневризмы и расслоение артерий

Применение ингибиторов VEGF у пациентов с или без гипертензии может способствовать образованию аневризм и/или расслоению артерий. Перед началом применения бевацизумаба следует тщательно оценить риск развития аневризмы/расслоения артерий у пациентов с гипертензией или аневризмой в анамнезе.

Застойная сердечная недостаточность

Сообщалось о нежелательных явлениях, связанных с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН). Симптомы варьировали от бессимптомного снижения фракции левожелудочкового выброса до клинически выраженной ЗСН, требующей лечения или госпитализации. Следует соблюдать осторожность при назна-

Бевацизумаб

чении бевацизумаба пациентам с клинически значимым сердечно-сосудистым заболеванием (ишемическая болезнь сердца или застойная сердечная недостаточность в анамнезе).

Большинство пациентов, у которых развились симптомы ЗСН, страдали мРМЖ и получали лечение антрациклинами, предшествующую лучевую терапию на левую половину грудной клетки или имели другие факторы риска ЗСН, такие как ишемическая болезнь сердца в анамнезе или прием кардиотоксических препаратов.

У пациентов, как с терапией антрациклинами в анамнезе, так и без нее, пролеченных бевацизумабом в комбинации с антрациклинами, не было отмечено увеличения частоты развития ЗСН по сравнению с пациентами, получившими только антрациклины. Частота развития ЗСН степени 3 и выше (NCI CTCAE) несколько чаще наблюдалась у пациентов, получивших бевацизумаб в комбинации с антрациклинами. Эти данные соответствуют данным других клинических исследований, где пациенты не получали антрациклины.

С осторожностью назначать бевацизумаб следует пациентам с клинически выраженным заболеванием сердца или уже существующей застойной сердечной недостаточностью.

Нейтропения

У пациентов, получавших лечение бевацизумабом в комбинации с некоторыми миелотоксическими химиопрепаратами, отмечалось повышение риска развития тяжелой нейтропении, фебрильной нейтропении или инфекций с тяжелой нейтропенией (включая фатальные случаи), по сравнению с теми, кто получал только химиотерапию. Чаще всего такие случаи наблюдались на фоне лечения бевацизумабом в комбинации с препаратами платины или таксанами при лечении НМРЛ и мРМЖ, или же в комбинации с карбоплатином и топотеканом у пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки.

Реакции гиперчувствительности/инфузионные реакции

У пациентов, получающих бевацизумаб, может быть повышен риск развития реакций гиперчувствительности/инфузионных реакций. Требуется тщательное наблюдение за пациентами во время и после инфузии препарата. При развитии реакции следует остановить инфузию и проводить соответствующую терапию. Проведение специфической премедикации не оправдано.

Остеонекроз нижней челюсти

Сообщалось о случаях развития остеонекроза нижней челюсти (ОНЧ) на фоне применения бевацизумаба. Большинство этих случаев наблюдались у пациентов, ранее или одновременно с бевацизумабом получавших бисфосфонаты внутривенно, что само по себе является риском развития остеонекроза нижней челюсти. Следует соблюдать осторожность при одновременном или последовательном внутривенном введении бевацизумаба и бисфосфонатов.

Инвазивные стоматологические процедуры также являются фактором риска развития ОНЧ. Перед началом лечения рекомендуется осмотр у стоматолога и санация ротовой полости. У пациентов, ранее получавших бисфосфонаты внутривенно, или же на фоне такого лечения, проведение инвазивных стоматологических процедур не рекомендовано.

Нарушения со стороны органа зрения

Сообщалось о случаях серьезных офтальмологических нарушениях у пациентов, получавших внутриглазные инъекции бевацизумаба, предназначенного для лечения онкологических пациентов. Эти реакции включали в себя инфекционный эндофтальмит, внутриглазное воспаление, неинфекционный эндофтальмит, увеит, воспаление стекловидного тела, отслойку сетчатки, повышение внутриглазного давления, внутриглазные кровотечения, кровоизлияния в сетчатку, кровоизлияния в конъюнктивальную оболочку. Часть случаев привела к разной степени потери зрения, включая полную слепоту.

Системные эффекты внутриглазного применения

Наблюдалось снижение концентрации циркулирующего фактора роста сосудистого эндотелия. При внутриглазном введении также наблюдались кровоизлияния и артериальные тромбоэмболии.

Подавление функции яичников

Бевацизумаб может нарушать фертильность, в связи с чем у женщин детородного возраста следует обсуждать меры по сохранению фертильности до начала терапии бевацизумабом.

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность бевацизумаба у детей младше 18 лет не установлена. Имеются ограниченные данные фармакокинетики бевацизумаба у детей и подростков.

Применение во время беременности и лактации

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время и после (до 6 месяцев) лечения.

Имеются данные исследований на животных, которые продемонстрировали репродуктивную токсичность, включая пороки развития.

Ангиогенез играет критически важную роль в развитии плода. Подавление ангиогенеза в результате приема бевацизумаба может привести к нежелательному исходу беременности. Известно, что иммуноглобулины IgG проникают через плаценту и предполагается, что бевацизумаб подавляет ангиогенез у плода, что может привести к развитию серьезных нарушений у плода. Поэтому бевацизумаб нельзя принимать во время беременности.

Не известно проникает ли бевацизумаб в грудное молоко. Учитывая то, что иммуноглобулины IgG выделяются с грудным молоком, и то, что бевацизумаб может нанести вред развитию и росту новорожденного, женщины должны пре-

Бевацизумаб

кратить грудное вскармливание во время лечения и не кормить ребенка как минимум на протяжении 6 месяцев после введения последней дозы бевацизумаба. Бевацизумаб может нарушать фертильность у женщин. У большинства пациентов фертильность восстанавливалась после прекращения терапии бевацизумабом. Отдаленные эффекты терапии бевацизумабом на фертильность неизвестны.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Исследования по изучению влияния бевацизумаба на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводились. Пациентам, у которых развились нежелательные реакции, влияющие на зрение или концентрацию, следует воздержаться от управления транспортом и механизмами.

Рекомендации по применению

Препарат Бевацизумаб должен вводиться под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных средств.

Режим дозирования

Метастатический колоректальный рак (мКРР)

Рекомендуемая доза препарата Бевацизумаб, вводимого в виде внутривенной инфузии, составляет 5 мг/кг или 10 мг/кг массы тела один раз в 2 недели, или 7.5 мг/кг или 15 мг/кг массы тела, вводимого один раз в 3 недели.

Метастатический тройной негативный рак молочной железы (мРМЖ)

Рекомендуемая доза препарата Бевацизумаб составляет 10 мг/кг массы тела один раз в 2 недели или 15 мг/кг массы тела один раз в 3 недели, которую вводят в виде внутривенной инфузии.

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)

Препарат Бевацизумаб вводят в качестве дополнения к химиотерапии на основе препаратов платины на протяжении не более 6 циклов, затем препарат Бевацизумаб применяют в виде монотерапии до прогрессирования основного заболевания или развития непереносимой токсичности.

Рекомендуемая доза составляет 7,5 мг/кг или 15 мг/кг массы тела один раз в 3 недели, которую вводят в виде внутривенной инфузии.

Клиническая эффективность у больных НМРЛ продемонстрирована как для дозы 7,5 мг/кг массы тела, так и для 15 мг/кг массы тела.

Распространенный и/или метастатический почечноклеточный рак (мПКР)

Препарат Бевацизумаб вводят в дозе 10 мг/кг массы тела один раз в 2 недели в виде в/в инфузии.

Эпителиальный рак яичников, маточной трубы или первичный перитонеальный рак

Терапия в первой линии

Препарат Бевацизумаб назначается в комбинации с карбоплатином и паклитак-

селом в течение 6 циклов, затем в монотерапии в течение 15 месяцев или до прогрессирования основного заболевания, или до развития непереносимой токсичности, в зависимости от того, что наступит раньше.

Препарат Бевацизумаб вводят в дозе 15 мг/кг массы тела один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии.

Терапия второй линии рака яичников, фаллопиевой трубы или первичного перитонеального рака, чувствительного к препаратам платины (рецидивирующий рак)

Препарат Бевацизумаб назначается в комбинации с карбоплатином и гемцитабином в течение 6–10 циклов или в комбинации с карбоплатином и паклитаксолом в течение 6–8 циклов, затем в монотерапии до прогрессирования основного заболевания.

Препарат Бевацизумаб вводят в дозе 15 мг/кг массы тела один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии.

Терапия второй линии рака яичников, фаллопиевой трубы или первичного перитонеального рака, резистентного к препаратам платины

Препарат Бевацизумаб назначается по 10 мг/кг один раз в 2 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с одним из следующих препаратов: паклитакселом, топотеканом (при «еженедельном» режиме введения топотекана – то есть в 1, 8 и 15-й дни каждые 4 недели) или пегилированным липосомальным доксорубицином или 15 мг/кг один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии в комбинации с топотеканом, применяемым ежедневно в течение 5 последовательных дней каждые 3 недели.

Рак шейки матки

Препарат Бевацизумаб назначается в комбинации с паклитакселом и цисплатином или с паклитакселом и топотеканом.

Препарат Бевацизумаб вводят в дозе 15 мг/кг массы тела один раз в 3 недели в виде внутривенной инфузии.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65)

Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Метод и путь введения

Внимание! Препарат Бевацизумаб **вводят только внутривенно капельно, вводить препарат внутривенно струйно нельзя!**

Бевацизумаб

Препарат не предназначен для интравитреального введения!

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

Не рекомендуется уменьшать дозу препарата Бевацизумаб в связи с возникновением нежелательных реакций. В случае необходимости, лечение бевацизумабом следует полностью или временно прекратить.

Раствор бевацизумаба должен готовиться профессиональными специалистами при соблюдении правил асептики. Растворы для парентерального введения перед использованием необходимо проверять на наличие видимых частиц и изменение цвета.

Необходимое количество препарата Бевацизумаб разводят до требуемого объема 0,9% раствором натрия хлорида с соблюдением правил асептики. Из флакона извлекают необходимое количество препарата Бевацизумаб и разводят раствором натрия хлорида (0,9%) для инъекций до объема 100 мл. Для пациентов с более тяжелыми состояниями, получающими дозы 10-15 мг/кг массы тела, можно приготовить раствор для инфузий объемом 200-250 мл. Концентрация бевацизумаба в приготовленном растворе должна находиться в пределах 1,4–16,5 мг/мл. Раствор бевацизумаба нельзя смешивать с раствором глюкозы.

Препарат Бевацизумаб не содержит противомикробного консерванта, поэтому необходимо обеспечивать стерильность инфузионного раствора и использовать его немедленно. Если препарат не используется сразу, то время и условия хранения инфузионного раствора являются ответственностью пользователя. Хранить инфузионный раствор можно не более 24 часов при температуре от 2 °С до 8 °С, если разведение проводят в контролируемых и валидированных асептических условиях. Химическая и физическая стабильность инфузионного раствора сохраняются в течение 48 часов при температуре не выше 30°С в 0.9 % растворе натрия хлорида.

Любое неиспользованное количество концентрата, оставшегося во флаконе, подлежит уничтожению, так как препарат не содержит консервантов.

Несовместимости между бевацизумабом и поливинилхлоридными или полиолефиновыми пакетами или инфузионными трубками не отмечено

Длительность лечения

Рекомендуется проводить лечение до прогрессирования основного заболевания или до появления неприемлемой токсичности.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

При назначении бевацизумаба в максимальной дозе 20 мг/кг каждые 2 недели

внутривенно у нескольких пациентов отмечена головная боль (мигрень) тяжелой степени тяжести. При передозировке возможно усиление нижеперечисленных дозозависимых нежелательных реакций. Специфического антидота нет. Лечение симптоматическое.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении лекарственного препарата и меры, которые следует принять в этом случае

Наиболее серьезные нежелательные реакции: перфорации желудочно-кишечного тракта, кровоизлияния, включая легочные кровотечения/кровохарканье (чаще встречаются у пациентов с немелкоклеточным раком легкого), артериальная тромбоэмболия.

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

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

Ниже представлены нежелательные реакции всех степеней тяжести по классификации Национального института рака (NCI-CTC), встречавшиеся у пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с различными химиотерапевтическими режимами по всем показаниям.

Для описания частоты побочных реакций используются следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна.

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

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

Очень часто ($\geq 1/10$)

- фебрильная нейтропения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения
- анорексия, гипомагниемия, гипонатриемия
- периферическая сенсорная нейропатия, дизартрия, головная боль, нарушения вкуса
- нарушения зрения, слезотечение
- гипертензия, венозные тромбоэмболии

Бевацизумаб

- одышка, ринит, носовые кровотечения, кашель
- ректальные кровотечения, стоматит, запоры, диарея, тошнота, рвота, боли в животе
- осложнения при заживлении ран, эксфолиативный дерматит, сухость кожи, нарушения пигментации кожи
- артралгия, миалгия
- протеинурия
- подавление функции яичников
- астения, утомляемость, лихорадка, боль, мукузиты
- снижение массы тела.

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- сепсис, абсцессы, воспаление подкожной клетчатки, инфекции, инфекции мочевыводящих путей
- анемия, лимфоцитопения
- реакции гиперчувствительности, инфузионные реакции
- дегидратация
- нарушения мозгового кровообращения, обмороки, сонливость
- застойная сердечная недостаточность, наджелудочковая тахикардия
- артериальные тромбозы, кровотечения, тромбоз глубоких вен
- легочные кровотечения, кровохарканье, легочные эмболии, гипоксия, дисфония
- перфорации желудочно-кишечного тракта, илеус, кишечная непроходимость, ректовагинальные свищи, боли в области прямой кишки
- ладонно-подошвенный синдром (синдром пальмарно-плантарной эритродизестезии)
- образование свищей, мышечная слабость, боли в спине
- боли в области малого таза
- летаргические состояния

Редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

- некротизирующий фасциит
- обратимая задняя энцефалопатия

Очень редко ($< 1/10000$)

- гипертоническая энцефалопатия

Частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

- почечная тромботическая микроангиопатия, аневризмы и расслоения артерий
- легочная гипертензия, перфорации носовой перегородки
- язвенные поражения желудочно-кишечного тракта
- перфорация желчного пузыря
- остеонекроз нижней челюсти, остеонекроз в других локализациях
- нарушения развития плода.

Нежелательные реакции степени 3-5 по NCI-CTCAE

Очень часто ($\geq 1/10$)

- фебрильная нейтропения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения
- периферическая сенсорная нейропатия
- гипертензия
- диарея, тошнота, рвота, боли в животе
- астения, утомляемость

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- сепсис, абсцессы, воспаление подкожной клетчатки, инфекции, инфекции мочевыводящих путей
- анемия, лимфоцитопения
- дегидратация, гипонатриемия
- нарушения мозгового кровообращения, обмороки, сонливость, головная боль
- застойная сердечная недостаточность, наджелудочковая тахикардия
- артериальные тромбоэмболии, кровотечения, венозная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен
- легочные кровотечения, кровохарканье, легочные эмболии, носовое кровотечение, гипоксия, одышка
- перфорации желудочно-кишечного тракта, илеус, кишечная непроходимость, ректовагинальные свищи, боли в области прямой кишки, стоматит
- ладонно-подошвенный синдром (синдром пальмарно-плантарной эритродизестезии), осложнения заживления ран
- образование свищей, миалгия, мышечная слабость, боли в спине, артралгии
- протеинурия
- боли в области малого таза
- летаргические состояния, боль, мукозиты

Частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

- некротизирующий фасциит
- реакции гиперчувствительности
- обратимая задняя энцефалопатия, гипертоническая энцефалопатия
- почечная тромботическая микроангиопатия, аневризмы и расслоения артерий
- легочная гипертензия, перфорации носовой перегородки
- язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, перфорации ЖКТ, ректальные кровотечения, перфорация желчного пузыря
- остеонекроз нижней челюсти
- подавление функции яичников
- нарушения развития плода.

Бевацизумаб

Дополнительная информация о серьезных побочных реакциях Желудочно-кишечные перфорации и фистулы

Применение бевацизумаба может сопровождаться серьезными случаями желудочно-кишечных перфораций.

О возникших желудочно-кишечных перфорациях сообщалось с частотой менее 1% у пациентов НМРЛ, до 1,3 % у пациентов с мРМЖ, до 2% у пациентов с мПКР и раком яичников, и до 2,7% у пациентов с мКРР. У пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки перфорации ЖКТ встречались в 3,2% случаев (причем у всех пациенток была лучевая терапия в анамнезе). Приводимые побочные эффекты варьировали по типу и тяжести, от скопления свободного воздуха в брюшной полости, обнаруживаемого рентгенологически, которое проходило без лечения, до перфорации кишечника с развитием абдоминального абсцесса и летальным исходом. Общей особенностью этих случаев было интраабдоминальное воспаление, такое же, как при язвенной болезни, некрозе опухоли, дивертикулите, или колите, ассоциированными с химиотерапией. Перфорации ЖКТ являлись причиной смерти примерно трети пациентов с серьезной перфорацией, что составляет 0,2-1% от всех, кто получал терапию бевацизумабом.

Сообщалось о развитии желудочно-кишечных свищей с частотой до 2% у пациентов с мКРР и раком яичников, при опухолях других локализаций данные нежелательные реакции встречаются гораздо реже.

Образование гастроинтестинально-вагинальных свищей

У пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки частота развития кишечно-вагинальных свищей составила 8,3% в группе, получавшей бевацизумаб и 0,9% в контрольной группе; у всех пациенток в анамнезе была лучевая терапия. Частота развития кишечно-вагинальных свищей в группе пациенток, получавших бевацизумаб + химиотерапию, и у которых рецидив опухоли произошел в облученной ранее области, составила 16,7%, тогда как аналогичный показатель у пациенток с рецидивом опухоли за пределами области облучения – 3,6%. Данные показатели в группе контроля 1,1% и 0,8% соответственно. В некоторых случаях у пациентов с кишечно-вагинальными свищами может наблюдаться развитие кишечной непроходимости, требующей оперативного вмешательства с наложением стомы.

Образование других видов свищей

Во время терапии бевацизумабом повышается риск развития свищей, включая случаи с летальным исходом.

У пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки наблюдалось развитие свищей другой локализации (вагинальные, мочепузырные) в 1,8% случаев на фоне применения бевацизумаба и в 1,4% - в группе контроля. Нечасто ($\geq 0.1\%$ - $< 1\%$) сообщалось о фистулах, развившихся в других органах

(трахеоэзофагеальных, бронхоплевральных, урогенитальных, билиарных) у пациентов, получавших бевацизумаб по различным показаниям к применению. Развитие фистул было зафиксировано в различные периоды времени курса лечения, от 1 недели до более 1 года от начала приема бевацизумаба, наиболее часто – в первые 6 месяцев лечения.

Осложнения при заживлении ран

Бевацизумаб может оказывать неблагоприятный эффект на процесс заживления ран.

У пациентов с мКРР, подвергнутых обширным хирургическим вмешательствам за 28-60 дней до начала введения бевацизумаба, не наблюдалось повышения риска послеоперационных кровотечений или осложнений в процессе заживления ран у пациентов. Повышение частоты послеоперационных кровотечений или осложнений заживления раны, развившихся в первые 60 дней после операции наблюдалось, если пациенту вводили бевацизумаб в момент операции. Частота варьировала между 10% (4/40) и 20% (3/15).

При местно-распространенном и мРМЖ осложнения заживления раны 3-5 степени наблюдались у 1,1% пациенток, получавших бевацизумаб в комбинации с паклитакселом, и у 0,9% в контрольной группе.

У пациенток с раком яичников нарушения заживления ран степени 3-5 (NCI-CTCAE) встречались в 1,8% случаев при назначении бевацизумаба и в 0,1% - в контрольной группе.

Гипертензия

У пациентов, получавших бевацизумаб, общая частота гипертензии (все степени) варьировала до 42,1%, в то время как в группе сравнения – до 14%.

Гипертензия 3 и 4 степени (потребовавшая назначения оральных антигипертензивных средств) у пациентов, получавших бевацизумаб, встречалась с частотой 0,4-17,9%. Гипертензия 4 степени (гипертонический криз) наблюдалась у 1,0% пациентов, получавших бевацизумаб в сочетании с химиотерапией, по сравнению с 0,2% пациентов, получавших только химиотерапию.

Гипертензия хорошо контролировалась лекарственными препаратами из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, диуретиков, блокаторов кальциевых каналов. Она редко становилась причиной госпитализации или отмены бевацизумаба.

Очень редко сообщалось о гипертензивной энцефалопатии, некоторые из случаев были фатальными.

Риск возникновения бевацизумаб-ассоциированной гипертензии не коррелировал с исходными характеристиками пациентов, существующими заболеваниями или сопутствующим лечением.

Синдром обратимой задней энцефалопатии (СОЗЭ)

Существуют сообщения о развитии у больных, лечившихся бевацизумабом,

Бевацизумаб

симптомокомплекса, соответствующего СОЗЭ. Это редкое неврологическое расстройство, которое проявляется следующими симптомами: припадки, головная боль, изменения сознания, расстройства зрения или кортикальная слепота, сопровождающаяся гипертензией, или без нее. Клинические признаки СОЗЭ неспецифичны, и данное состояние требует подтверждения инструментальными методами исследования (предпочтительно с помощью магнитно-резонансной томографии).

У пациентов с признаками СОЗЭ требуется как можно раннее лечение указанных симптомов и контроль гипертензии (если состояние сопровождается неконтролируемой артериальной гипертензией) наряду с отменой бевацизумаба. Данное состояние достаточно быстро разрешается на фоне отмены терапии бевацизумабом, однако у некоторых пациентов могут присутствовать остаточные неврологические явления. Безопасность возобновления терапии бевацизумабом у пациентов с СОЗЭ не изучалась. Наблюдалось 8 случаев развития СОЗЭ, в 2 из них подтверждения данными МРТ не получено.

Протеинурия

О возникшей протеинурии сообщалось с частотой от 0,7% до 54,7% пациентов, получавших бевацизумаб.

Она варьировала по тяжести от клинически бессимптомных, транзиторных форм, следовой протеинурии до нефротического синдрома, по тяжести, в подавляющем большинстве, 1 степени. Протеинурия 3 степени отмечалась у 10,9% пролеченных пациентов. Протеинурии 4 степени (нефротический синдром) наблюдалась у 1,4% пациентов. Протеинурия, не была ассоциирована с почечной дисфункцией, и в редких случаях требовала прерывания терапии бевацизумабом.

Мониторинг протеинурии с помощью анализа мочи рекомендован до начала и на протяжении терапии бевацизумабом. В большинстве клинических исследований уровень белка в моче более 2 г/сутки являлся причиной приостановления лечения бевацизумабом до уменьшения этого уровня ниже 2 г/сутки.

Кровотечение

По всем показаниям общая частота кровотечений 3-5 тяжести по классификации NCI-CTCAE варьировала от 0,4 до 6,9% у всех пациентов, получавших бевацизумаб, и до 4,5% в группах контроля. У пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки частота развития кровотечения степени 3-5 составила 8,3% при лечении бевацизумабом в комбинации с паклитакселом и топотеканом по сравнению с 4,6% при лечении только паклитакселом и топотеканом.

Чаще всего наблюдались кровотечения из опухолевого узла (см. ниже), а также незначительные кожно-слизистые кровоизлияния.

Опухоль-ассоциированные кровотечения

Массивные легочные кровотечения/кровохарканье наблюдались, в первую оче-

редь, в исследованиях у пациентов с НМРЛ. Возможные факторы риска включают плоскоклеточный тип опухоли, лечение противоревматическими/противовоспалительными лекарственными препаратами, лечение антикоагулянтами, предшествующую лучевую терапию или терапию бевацизумабом, наличие атеросклероза, центральная локализация опухоли, кавитация опухоли до или во время терапии. Факторами, для которых существует статистически значимая корреляция, являются назначение бевацизумаба и плоскоклеточный тип опухоли.

У пациентов с НМРЛ, за исключением плоскоклеточного типа, кровотечения всех степеней тяжести наблюдались с частотой до 9,3% в группе, получавшей бевацизумаб в комбинации с химиотерапией, и 5% - в группе, получавшей только химиотерапию. Кровотечения/кровохарканье 3-5 степени тяжести отмечены с частотой 2,3% в группе, получавшей бевацизумаб в комбинации с химиотерапией, и менее 1% - в группе, получавшей только химиотерапию. До двух третей случаев массивных кровотечений заканчивались фатально.

Желудочно-кишечные кровотечения, включая кровотечение из прямой кишки и мелену, развивались у больных МКРР и расценивались как ассоциированные с опухолью.

Опухоль-ассоциированные кровотечения так же наблюдались редко при других типах и локализациях опухолей, включая кровотечения в центральной нервной системе у пациентов со скрытыми метастазами в головной мозг.

Частота развития кровотечений в ЦНС у пациентов с нелечеными метастазами в ЦНС не оценивалась. При анализе данных у 3,3% пациентов наблюдалось кровотечение в метастазы в ЦНС (все случаи 4 степени тяжести) при лечении бевацизумабом по сравнению с 1% пациентов (5 степень тяжести кровотечения), не получавших бевацизумаб.

Кровоизлияния в слизистые наблюдались с частотой до 50% у пациентов, получавших бевацизумаб. Наиболее частым из них было носовое кровотечение 1 степени, продолжительностью менее 5 минут, для остановки которого не требуется медицинское вмешательство и изменений режима введения бевацизумаба. Предположительно частота незначительных кровоизлияний в слизистые может зависеть от дозы препарата бевацизумаб.

Есть сообщения о редких случаях незначительных гингивальных или вагинальных кровотечений.

Тромбоэмболии

Артериальные тромбоэмболии

По всем показаниям повышенная частота артериальной тромбоэмболии, включая ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку и инфаркт миокарда наблюдалась у пациентов, получавших бевацизумаб.

Общая частота артериальной тромбоэмболии достигала 3,8% в группах, полу-

Бевацизумаб

чавших бевацизумаб в составе лечения, и до 2.1% в контрольных группах. Фатальный исход зарегистрирован с частотой 0,8% среди больных, получавших бевацизумаб, по сравнению с 0,5% среди тех, кто получал стандартную химиотерапию. Цереброваскулярные инциденты (включая инсульт и транзиторную ишемическую атаку) отмечены с частотой 2,7% у больных, получавших бевацизумаб с химиотерапией, и 0,5% - у больных на стандартной химиотерапии. Инфаркт миокарда развился у 1,4% пациентов, леченных с помощью бевацизумаба в сочетании с химиотерапией, и у 0,7% - получавших только химиотерапию.

Венозные тромбозы

Частота венозной тромбозы в клинических исследованиях была одинаковой в группах, получавших бевацизумаб в сочетании с химиотерапией и только химиотерапию. Венозные тромбозы проявлялись тромбозом глубоких вен, эмболией легочной артерии и тромбозом вен.

Суммарная частота случаев венозной тромбозы варьирует от 2,8% до 17,3% в группах, получавших бевацизумаб, по сравнению с 3,2% - 15,6% в группе, получавших только химиотерапию.

Венозные тромбозы 3-5 степени (NCI-CTCAE) наблюдались с частотой 7,8% у пациентов, получавших бевацизумаб в сочетании с химиотерапией, по сравнению с 4,9% пациентов получавших только химиотерапию (при опухолях всех локализаций, за исключением рака шейки матки). У пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки венозные тромбозы 3-5 степени (NCI-CTCAE) наблюдались с частотой до 15,6% у пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с паклитакселом и цисплатином, по сравнению с 7% у пациентов, получавших паклитаксел с цисплатином.

Существует более высокий риск рецидива венозной тромбозы у пациентов, получающих бевацизумаб в сочетании с химиотерапией, по сравнению с теми, кто получает только химиотерапию.

Застойная сердечная недостаточность (ЗСН)

ЗСН развивалась у больных с различной локализацией опухоли, но чаще всего отмечалась при мРМЖ. У больных мРМЖ отмечено повышение частоты застойной сердечной недостаточности 3-5 степени тяжести в группе, получавшей бевацизумаб в сочетании с химиотерапией, в сравнении с контрольной группой: 3,5% и до 0,9%, соответственно.

Большинство этих пациентов показали улучшение симптоматики и/или функции левого желудочка после соответствующей медикаментозной терапии.

Влияние бевацизумаба на пациентов с существующей ЗСН II-IV степени (по классификации NYHA) не изучалось, поэтому не существует данных по оценке риска развития ЗСН на фоне лечения бевацизумабом в данной группе.

Предварительное назначение антрациклинов и/или предварительное лучевое

лечение на область грудной клетки рассматривается в качестве возможного фактора риска ЗСН.

Реакции гиперчувствительности, инфузионные реакции

В некоторых исследованиях частота развития анафилактических и анафилактоидных реакций у пациентов, получавших бевацизумаб в комбинации с химиотерапией, превышала аналогичный показатель у пациентов, получавших только химиотерапию, и составляла около 5%.

Инфекционные осложнения

У пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки инфекционные осложнения степени 3-5 наблюдались в 24% в группе, получавшей бевацизумаб в комбинации с паклитакселом и топотеканом, по сравнению с 13% в группе, получавшей паклитаксел с топотеканом.

Недостаточность функции яичников

При назначении бевацизумаба развитие новых случаев недостаточности функции яичников (определяемой как аменорея в течение 3 мес, уровень ФСГ менее 30 мМЕ/мл, отрицательный тест на беременность по β -ХГЧ) наблюдалось чаще, чем при назначении плацебо: 39% и 2,6% случаев соответственно. После прекращения назначения бевацизумаба наблюдалось восстановление функции яичников у 86,2% женщин. Отдаленное влияние бевацизумаба на фертильность не установлено.

Лабораторные отклонения

Снижение количества нейтрофилов и лейкоцитов и наличие белка в моче может быть связано с назначением бевацизумаба.

У пациентов, получавших бевацизумаб, отмечалось повышение частоты отклонений лабораторных показателей 3 и 4 степени тяжести: гипергликемия, снижение уровня гемоглобина, гипокалиемия, гипонатриемия, лейкопения, повышение протромбинового времени и нормализующего показателя.

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

Пожилые пациенты

Установлено, что возраст старше 65 лет сопровождается увеличением риска развития артериальных тромбоэмболий, включая цереброваскулярные тромбоэмболии, транзиторные ишемические атаки, и инфаркты миокарда. В данной группе пациентов с большей частотой, по сравнению с группой младше 65 лет, наблюдались и другие нежелательные реакции: лейкопения и тромбоцитопения 3-4 степени, все степени нейтропении, диарея, тошнота, головная боль и утом-

Бевацизумаб

ляемость. В одном из исследований на фоне применения бевацизумаба частота развития гипертензии у пожилых пациентов была в 2 раза выше, чем у пациентов младше 65 лет. На фоне применения бевацизумаба у пациенток с рецидивирующим раком яичников, резистентным к препаратам платины, алоpecia, мукозиты, периферическая сенсорная нейропатия, протеинурия и гипертензия наблюдались, как минимум на 5% чаще у пожилых пациенток, чем у пациенток младше 65 лет.

Не отмечено повышения частоты других нежелательных реакций, таких как желудочно-кишечная перфорация, осложнения заживления раны, гипертензия, протеинурия, ЗСН и кровотечения в группе пациентов, получавших бевацизумаб, старше 65 лет по сравнению с пациентами младше 65 лет.

Дети

Безопасность и эффективность применения бевацизумаба у пациентов младше 18 лет не установлена.

Бевацизумаб нельзя применять у пациентов младше 18 лет.

По литературным данным наблюдались случаи немандибулярного остеонекроза у пациентов младше 18 лет на фоне применения бевацизумаба.

Нежелательные реакции, наблюдаемые в пострегистрационном периоде

Часто

- дисфония

Редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

- некротизирующий фасциит (на фоне осложнения заживления ран, перфорации ЖКТ, или образования фистул)
- синдром обратимой задней энцефалопатии

Очень редко ($< 1/10000$)

- гипертоническая энцефалопатия

Частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

- реакции гиперчувствительности со следующими проявлениями: одышка/затруднение дыхания, приливы, жар, покраснение кожи, боль в груди, гипотензия или гипертензия, тошнота/рвота, дрожь
- ренальная тромботическая микроангиопатия, которая может выражаться протеинурией на фоне одновременного применения с сунитинибом или без него
- перфорация носовой перегородки, легочная гипертензия
- язвенные поражения желудочно-кишечного тракта
- перфорация желчного пузыря
- остеонекроз нижней челюсти (в большинстве случаев у пациентов, у которых исходно был повышенный риск развития данного заболевания, особенно на фоне применения инфузионных бисфосфонатов и/или на фоне инвазивных стоматологических процедур)

- немандибулярный остеонекроз
- случаи нарушений развития плода у пациенток, получавших бевацизумаб в монотерапии или в комбинации с эмбриотоксическими средствами.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Один мл концентрата содержит

активное вещество - бевацизумаб 25 мг,

вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат, натрия гидрофосфат, α, α -трегалозы дигидрат, полисорбат 20, вода для инъекций.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Прозрачная или опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-коричневого цвета.

Форма выпуска и упаковка

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 25 мг/мл.

По 4 или 16 мл препарата во флаконы бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренные резиновыми пробками, с обкаткой алюминиевыми колпачками. На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону (по 4 или 16 мл препарата) вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках в пачку из картона.

Условия хранения

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

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Бевацизумаб

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс»

Республика Казахстан

100009, г. Караганда, ул. Газалиева, стр. 16

Тел. (7212) 90-80-51, факс(7212) 90-65-49, e-mail: kphk@kphk.kz,

сайт: www.kphk.kz.

Держатель регистрационного удостоверения:

ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс»

Республика Казахстан

100009, г. Караганда, ул. Газалиева, стр. 16

Тел. (7212) 90-80-51, факс (7212) 90-65-49, e-mail: kphk@kphk.kz,

сайт: www.kphk.kz.

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс»

Республика Казахстан

100009, г. Караганда, ул. Газалиева, стр. 16

Телефон: (7212) 90-80-51, (7212) 90-80-43, факс: (7212) 90-65-49

e-mail: kphk@kphk.kz, medinfo@kphk.kz