

## ავასტინი®

### ბევაციზუმაბი

---

ანტინეოპლაზური საშუალება

#### 1. აღწერილობა

##### 1.1. ფარმაკო-თერაპევტული ჯგუფი

ანტინეოპლაზური საშუალება

ATC კოდი: L01X C07

##### 1.2. გამოშვების ფორმა

კონცენტრატი საინფუზიო ხსნარის დასამზადებლად

##### 1.3. გამოყენების წესები

გამჭვირვალედან ოდნავ ოპალესცენირებულამდე, უფეროდან ღია ყავისფერამდე, სტერილური სითხე ინტრავენული (ი.ვ.) ინფუზიისთვის.

ავასტინი არ არის შექმნილი მინისებრ სხეულში შესაყვანად (იხ. აწილი 2.4 გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები)

##### 1.4. სტერილობა / რადიოაქტიური ნივთიერებების შემცველობა

სტერილური

##### 1.5. თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

აქტიური ინგრედიენტი: ბევაციზუმაბი (ჰუმანიზებული ანტი-VEGF მონოკლონური ანტისხეული).

ავასტინი გამოდის 100მგ. და 400 მგ. კონსერვანტისგან თავისუფალ, ერთჯერადი გამოყენების ფლაკონებში რომელიც შეიცავს 4მლ. ამ 16მლ. ავასტინს (25მგ/მლ).

ავასტინის თითოეული 100მგ. ფლაკონი შეიცავს 100მგ. ბევაციზუმაბს.

ავასტინის თითოეული 400მგ. ფლაკონი შეიცავს 400მგ. ბევაციზუმაბს.

შემავსებლებისთვის იხილეთ თავი 4.1. შემავსებლების სია.

#### 2. კლინიკური თვისებები

##### 2.1. თერაპევტული დანიშნულება

*სწორი ნაწლავის – კოლინჯის მეტასტაზური კარცინომა (mCRC)*

ავასტინი, ფტორპირიმიდინის შემცველ ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში ნაჩვენებია სწორი ნაწლავის ან კოლინჯის კარცინომის მქონე პაციენტების სამკურნალოდ.

**ადგილობრივად მორეციდივე ან მეტასტაზური ძუძუს კარცინომა (mBC)**

ავასტინი, ტაქსანის შემცველ ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში ნაჩვენებია, როგორც პირველი რიგის პრეპარატი ლოკალურად მორეციდივე ან მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებისათვის.

**ადგილობრივად გაგრძელებული, მორეციდივე ან მეტასტაზური ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომა (NSCLC)**

ავასტინი, პლატინის შემცველ ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში ნაჩვენებია როგორც პირველი რიგის მკურნალობა ფილტვის არარეზექტაბელური, ადგილობრივად გაგრძელებული, მორეციდივე ან მეტასტაზური არასქვამოზური, არაწვრილუჯრედოვანი კიბოს შემთხვევაში

**შორს წასული და/ან მეტასტაზური თირკმელუჯრედოვანი კარცინომა (mRCC)**

ავასტინი ინტერფერონ ალფა 2a-სთან კომბინაციაში, ნაჩვენებია როგორც პირველი რიგის პრეპარატი იმ პაციენტებში რომლებსაც აქვთ თირკმელუჯრედოვანი შორს წასული და/ან მეტასტაზური კიბო.

**ავთვისებიანი გლიომა (მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის IV ხარისხი) – გლიობლასტომა**

ავასტინი, როგორც ცალკეული საშუალება ან ირინოტეკანთან კომბინაციაში, ნაჩვენებია , გლიობლასტომის სამკურნალოდ პაციენტებში სიმსივნის რეციდივის ან პროგრესირების შემთხვევაში.

**2.2. დოზირება და მიღების წესი**

**ზოგადი**

ავასტინი უნდა მომზადდეს ჯანდაცვის მუშაკის მიერ ასეპტიკის წესების დაცვით (იხ. თავი 4.3 სპეციალური ინსტრუქციები, გამოყენების, მოხმარებისა და უტილიზაციისთვის).

ავასტინის პირველი დოზა შეყვანილ უნდა იქნას 90 წუთიანი ი/ვ ინფუზიის სახით. კარგი ამტანობის შემთხვევაში, მეორე დოზის შეყვანა შესაძლებელია 60 წუთიანი ინფუზიით. 60-წუთიანი ინფუზიის კარგად ატანის შემთხვევაში შემდგომი ინფუზიების ხანგრძლივობა შეიძლება შემცირდეს 30 წუთამდე.

ავასტინის დოზის შემცირება გვერდითი მოვლენების შემთხვევებში არ არის რეკომენდებული. თუ საჭიროა, ავასტინის მიღება უნდა იქნას ან სამუდამოდ შეწყვეტილი ან დროებით შეჩერებული როგორც აღწერილია თავში 2.4.1 ზოგადი (გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები).

***სწორი ნაწლავის – კოლინჯის მეტასტაზური კარცინომა (mCRC)***

ინტრავენული ინფუზიის გზით მიღებული ავასტინის რეკომენდებული დოზაა:

*მკურნალობის პირველი ხაზში:* სხეულის მასის 5 მგ/კგ მიღება 2 კვირაში ერთხელ ან

სხეულის მასის 7.5 მგ/კგ მიღება 3 კვირაში ერთხელ

*მკურნალობის მეორე ხაზში:* სხეულის მასის 10 მგ/კგ მიღება 2 კვირაში ერთხელ ან

სხეულის მასის 15 მგ/კგ მიღება 3 კვირაში ერთხელ

ავასტინით მკურნალობის გაგრძელება რეკომენდებულია დაავადების პროგრესირებამდე.

***ლოკალურად მორეციდივე ან მეტასტაზური ძუძუს კიბო (mBC)***

ავასტინის რეკომენდებული დოზა არის სხეულის მასის 10 მგ/კგ 2 კვირაში ერთხელ ან სხეულის მასის 15 მგ/კგ 3 კვირაში ერთხელ ინტრავენული ინფუზიის გზით.

ავასტინით მკურნალობის გაგრძელება რეკომენდებულია დაავადების პროგრესირებამდე.

***ადგილობრივად გაგრძელებული, მორეციდივე ან მეტასტაზური ფილტვის არაწერილუჯრედოვანი კარცინომა (NSCLC)***

ავასტინის მიღება ხდება პლატინის შემცველ ქიმიოთერაპიასთან ერთად მაქსიმუმ მკურნალობის 6 ციკლის მანძილზე; შემდეგ ავასტინი მიიღება ცალკე დაავადების პროგრესირებამდე.

ავასტინის რეკომენდებული დოზა, როდესაც გამოიყენება ცისპლატინის შემცველ ქიმიოთერაპიასთან ერთად არის სხეულის მასის 7.5 მგ/კგ 3 კვირაში ერთხელ ინტრავენული ინფუზიის გზით.

ავასტინის რეკომენდებული დოზა, როდესაც გამოიყენება კარბოპლატინის შემცველ ქიმიოთერაპიასთან ერთად არის სხეულის მასის 15 მგ/კგ 3 კვირაში ერთხელ ინტრავენული ინფუზიის გზით.

***შორს წასული და/ან მეტასტაზური თირკმელუჯრედოვანი კიბო (mRCC)***

ავასტინის რეკომენდებული დოზა არის 10 მგ/კგ სხეულის მასაზე 2 კვირაში ერთხელ ინტრავენული ინფუზიის გზით.

ავასტინით მკურნალობის გაგრძელება რეკომენდებულია დაავადების პროგრესირებამდე.

***ავთვისებიანი გლიომა (მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის IV ხარისხი) – გლიობლასტომა***

ავასტინის რეკომენდებული დოზაა სხეულის მასის 10 მგ/კგ 2 კვირაში ერთხელ ან 15მგ/კგ 3 კვირაში ერთხელ ინტრავენული ინფუზიის გზით.

ავასტინით მკურნალობის გაგრძელება რეკომენდებულია დაავადების პროგრესირებამდე.

**2.2.1. დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები**

***ბავშვები და მოზარდები:*** ავასტინის უსაფრთხოება და ეფექტურობა ბავშვებსა და მოზარდებში არ არის დადგენილი.

***ხანდაზმულები:*** ხანდაზმულებში დოზის კორექცია არ არის საჭირო

***თირკმლის ფუნქციის დარღვევა:*** ავასტინის უსაფრთხოება და ეფექტურობა პაციენტებში, თირკმლის ფუნქციის დარღვევით, არ არის შესწავლილი.

***ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა:*** ავასტინის უსაფრთხოება და ეფექტურობა პაციენტებში, ღვიძლის ფუნქციის დარღვევით, არ არის შესწავლილი

**2.3. უკუჩვენებები**

ავასტინი უკუჩვენებია პაციენტებში ვისაც აქვთ მომატებული მგრძობელობა:

- პრეპარატის რომელიმე კომპონენტზე

- ჩინური ზაზუნას საკვერცხის უჯრედებზე ან სხვა ადამიანის როკომბინანტულ ან ჰუმანიზებულ ანტისხეულებზე.

## 2.4. გაფთხილებები და სიფრთხილის ზომები

### 2.4.1. ზოგადი

#### *გასტროინტესტენალური (კუჭ-ნაწლავის) პერფორაცია*

ავასტინით მკურნალობის დროს პაციენტები შეიძლება იყვნენ გასტროინტესტენალური პერფორაციის (ასევე იხ. თავი 2.6.1. კლინიკური კვლევები [2.6 არასასურველი ეფექტები]) და ნაღვლის ბუშტის (ასევე იხ. თავი 2.6.2 მარკეტინგის შემდგომი [2.6 არასასურველი ეფექტები]) პერფორაციის მომატებული რისკის ქვეშ. ავასტინი სამუდამოდ უნდა იქნას შეწყვეტილი იმ პაციენტებში, რომლებსაც განუვითარდებათ გასტროინტესტენალური პერფორაცია.

#### *ფისტულა (ასევე იხ. თავი 2.6.1. კლინიკური კვლევები [2.6 არასასურველი ეფექტები])*

ავასტინით მკურნალობის დროს პაციენტები შეიძლება იყვნენ ფისტულას განვითარების მომატებული რისკის ქვეშ (ასევე იხ. თავი 2.6.1. კლინიკური კვლევები (არასასურველი ეფექტები)).

ავასტინი სამუდამოდ უნდა იქნას შეწყვეტილი იმ პაციენტებში, რომლებსაც განუვითარდებათ TE - ტრაქეოზოფაგეალური ფისტულა ან IV ხარისხის ნებისმიერი ფისტულა. შეზღუდული ინფორმაცია არსებობს ავასტინის გაგრძელების შესახებ იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ სხვა სახის ფისტულა. შინაგანი ფისტულის დროს, რომელიც არ განვითარებულა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში, ავასტინით მკურნალობის შეწყვეტა უნდა მოხდეს.

#### *სისხლდენა (ასევე იხ. თავი 2.6.1. კლინიკური კვლევები [2.6 არასასურველი ეფექტები])*

ავასტინით მკურნალობის დროს პაციენტები შეიძლება იყვნენ სისხლდენის, განსაკუთრებით სიმსივნესთან ასოცირებულის, განვითარების მომატებული რისკის ქვეშ (ასევე იხ. თავი 2.6.1. კლინიკური კვლევები [არასასურველი ეფექტები]). ავასტინით მკურნალობა სამუდამოდ უნდა იქნას შეწყვეტილი იმ პაციენტებში, რომლებსაც განუვითარდებათ მე-3 ან მე-4 ხარისხის სისხლისდენა ავასტინის მკურნალობის დროს.

პაციენტები, რომლებსაც ჰქონდათ არანამკურნალები CNS-ის (ცენტრალური ნერვული სისტემა) მეტასტაზები, პროცედურების ან

ნიშნებისა და სიმპტომების სურათის გათვალისწინებით რუტინულად იყენენ ამორთულნი ავასტინის კლინიკურ ცდებიდან. ამიტომ, CNS სისხლდენის რისკი პროსპექტულად არ ყოფილა შეფასებული რანდომიზებულ კლინიკურ ცდებში (ასევე იხ. თავი 2.6.1. კლინიკური კვლევები [არასასურველი ეფექტები [სისხლდენა]]). საჭიროა მოხდეს პაციენტების მონიტორინგი CNS სისხლდენის ნიშნებსა და სიმპტომებიზე. ავასტინით მკურნალობა უნდა შეწყდეს ინტრაკრანიალური (ქაღის შიდა) სისხლდენის შემთხვევაში.

არ არსებობს ინფორმაცია ავასტინის უსაფრთხოებაზე იმ პაციენტებში ვისაც აქვთ კონგენიტალური ჰემორაგიული დიათეზი, შეძენილი კოაგულოპათია ან იმ პაციენტებში რომლებიც, იღებენ ანტიკოაგულანტების სრულ დოზას თრომბოციტოპენიის სამკურნალოდ ავასტინით მკურნალობის დაწყებამდე, იმიტომ რომ ასეთი პაციენტები ამორთულნი იქნენ კლინიკური კვლევებიდან. ამიტომ ავასტინით მკურნალობის დაწყება ასეთ პაციენტებში განსაკუთრებული სიფრთხილით უნდა მოხდეს. თუმცა, იმ პაციენტებში, რომლებსაც განუვითარდათ ვენური თრომბოზი ავასტინით მკურნალობის დროს, არ ყოფილა მე-3 ან უფრო მაღალი ხარისხის სისხლდენის გახშირებული შემთხვევები, ვარფარინისა და ავასტინის სრული დოზით ერთდროული მკურნალობისას.

***მინისებრ სხეულში (ინტრავიტრეალური) გამოყენებისას განვითარებული თვალის მძიმე ინფექციები (იხ. ნაწილი 2.6.2 მარკეტინგის შემდგომი [2.6 არასასურველი ეფექტები])***

კიბოთი დაავადებული პაციენტების ინტრავენური მკურნალობისათვის განკუთვნილი ავასტინის არასათანადო, ინტრავიტრეალური გამოყენებისას აღწერილია თვალის სერიოზული არასასურველი ეფექტების ცალკეული და ჯგუფური შემთხვევები (ინფექციური ენდოფთალმიტის და თვალის სხვა ანთებითი მდგომარეობების ჩათვლით). ზოგიერთ შემთხვევაში შედეგად განვითარდა მხედველობის ხვადასხვა ხარისხის დაქვეითება და შეუქცევადი სიბრმავეც კი.

***პულმონური სისხლდენა / ჰემოპტიზისი (იხ. თავი 2.6 არასასურველი ეფექტები)***

ავასტინით მკურნალობის დროს პაციენტები, არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოთი, შეიძლება იყვნენ სერიოზული და ზოგ შემთხვევაში ფატალური, პულმონური სისხლდენის/ჰემოპტიზისის რისკის ქვეშ (იხ. თავი 2.6.1 კლინიკური კვლევები [2.6 არასასურველი ეფექტები] სისხლდენა)). პაციენტებს ვისაც ახლო პერიოდში ჰქონდათ პულმონური

სისხლდენა/ჰემოპტიზისი (>1/2 ჩაის კოვზი წითელი სისხლი) არ უნდა ჩაუტარდეთ ავასტინით მკურნალობა.

### **ჰიპერტენზია**

ჰიპერტენზიის გახშირებული შემთხვევები იქნა აღწერილი პაციენტებში, რომლებსაც უტარდებოდათ ავასტინით მკურნალობა. კლინიკური უსაფრთხოების მონაცემები მიუთითებს რომ ჰიპერტენზიის სიხშირე დოზაზე დამოკიდებული მოვლენაა. ავასტინით მკურნალობის დაწყებამდე, უნდა მოხდეს უკვე არსებული ჰიპერტენზიის ადეკვატური კონტროლი. არ არსებობს ინფორმაცია ავასტინის ეფექტზე იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ გაუკონტროლებელი ჰიპერტენზია ავასტინით მკურნალობის დაწყების დროს. ვასტინით მკურნალობის დროს რეკომენდებულია სისხლის წნევის მონიტორინგი (ასევე იხ. თავი 2.6.1 კლინიკური კვლევები [2.6 არასასურველი ეფექტები]).

უმეტეს შემთხვევებში, ჰიპერტენზია ადეკვატურად კონტროლდებოდა ინდივიდუალური პაციენტისათვის შესაფერისი, სტანდარტული ანტიჰიპერტენზიული საშუალებებით. ავასტინით მკურნალობა უნდა იქნას შეწყვეტილი სამუდამოდ თუ სამედიცინოდ მნიშვნელოვანი ჰიპერტენზიის კონტროლი ვერ ხერხდება ადეკვატური ანტიჰიპერტენზიული თერაპიით, ან თუ პაციენტს განუვითარდა ჰიპერტენზიული კრიზი ან ჰიპერტენზიული ენცეფალოპათია (ასევე იხ. თავი 2.6.1 კლინიკური ცდები და 2.6.2 პოსტ-მარკეტინგი [2.6 არასასურველი ეფექტები]).

### ***შექცევადი უკანა ლეიკოენცეფალოპათიური სინდრომი (RPLS)***

ავასტინით ნამკურნალევ პაციენტტა შორის აღწერილი იქნა უკანა ლეიკოენცეფალოპათიური სინდრომის (RPLS) განვითარების იშვიათი შემთხვევები. ეს არის იშვიათი ნევროლოგიური დარღვევა, რომელიც შეიძლება გამოვლინდეს მათ შორის შემდეგი ნიშნებითა და სიმპტომებით: გულყრები, თავის ტკივილი, მენტალური დარღვევები, მხედველობის დარღვევა, ან კორტიკალური სიბრმავე, ასოცირებული ჰიპერტენზიით ან მის გარეშე. RPLS-ის დიაგნოზის დადასტურება უნდა მოხდეს თავის ტვინის ტომოგრაფიით, უმჯობესია მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიით (მრტ). პაციენტებში, ვისაც განუვითარდებოდა RPLS, კონკრეტული სიმპტომების მკურნალობა, მათ შორის ჰიპერტენზიის კონტროლი არის რეკომენდებული ავასტინის შეწყვეტასთან ერთად. ავასტინით მკურნალობის განახლების

უსაფრთხოება იმ პაციენტებში, ვისაც მანამდე განუვითარდა RPLS, არ არის ცნობილი (ასევე იხ. თავი 2.6.1 კლინიკური კვლევები [2.6 არასასურველი ეფექტები] და 2.6.2 პოსტ-მარკეტინგი [2.6 არასასურველი ეფექტები]).

### **არტერიული თრომბოემბოლიზმი**

კლინიკურ კვლევებში არტერიული თრომბოემბოლიზმის შემთხვევები, მათ შორის ცერებროვასკულარული დარღვევები, გარდამავალი იშემიური შეტევა (TIA) და მიოკარდიალური ინფარქტი (MI) იყო უფრო ხშირი იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ავასტინს ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ მხოლოდ ქიმიოთერაპიას.

ავასტინი უნდა იქნას სამუდამოდ შეწყვეტილი იმ პაციენტებში, რომლებსაც განუვითარდებათ არტერიული თრომბოემბოლიზმის შემთხვევები.

პაციენტები რომლებიც იღებენ ავასტინსა და ქემოთერაპიას ერთად, აქვთ არტერიული თრომბოემბოლიზმის ისტორია და არიან 65 წელს ზევით, არიან არტერიული თრომბოემბოლიზმის განვითარების მომატებული რისკის ქვეშ ავასტინის თერაპიის დროს. სიფრთხილე უნდა იქნას გამოჩენილი, როდესაც განიხილება ასეთი პაციენტების ავასტინით მკურნალობა.

პაციენტები, რომლებიც იღებენ ავასტინს ქიმიოთერაპიასთან ერთად და აქვთ ანამნეზში არტერიული თრომბოემბოლიზმი ან არიან 65 წელზე უფროსი ასაკის, არიან ავასტინით მკურნალობის განმავლობაში არტერიული თრომბოემბოლიზმის განვითარების უფრო მეტი რისკის ქვეშ. ამ პაციენტებში ავასტინით მკურნალობა დიდი სიფრთხილით უნდა მოხდეს.

### **ვენური თრომბოემბოლიზმი (იხ. თავი 2.6 არასასურველი ეფექტები)**

ავასტინით მკურნალობისას პაციენტები შეიძლება იყვნენ ვენური თრომბოემბოლიზმის, მათ შორის პულმონური ემბოლიზმის, განვითარების რისკის ქვეშ. ავასტინი უნდა იქნას შეწყვეტილი იმ პაციენტებში, ვისაც აქვთ სიცოცხლისთვის საშიში (მე-4 ხარისხის) პულმონური ემბოლიზმი, ხოლო პაციენტებს  $\leq$  მე-3 ხარისხით, უნდა გაეწიოს მონიტორინგი.

### **გულის შეგუბებითი უკმარისობა (იხ. თავი 2.6 არასასურველი ეფექტები)**



კლინიკური კვლევები დროს დაფიქსირებული იქნა გულის შეგუბებითი უკმარისობის (CHF) შემთხვევები. სიმპტომები ვარირებდა მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის ასიმპტომატური კლებიდან მანიფესტირებულ CHF-მდე, რომელიც საჭიროებდა მკურნალობას ან ჰოსპიტალიზაციას.

ავასტინით მკურნალობა საწიროა სიფრთხილით ისეთი პაციენტებში რომლებსაც აქვთ კლინიკურად მნიშვნელოვანი გულსისხლძარღვთა დაავადება, ისეთი როგორიც არის წინასწარ არსებული კორონარული არტერიის დაავადება, ან გულის შეგუბებით უკმარისობა .

პაციენტთა უმრავლესობას რომლებსაც განუვითარდათ CHF, ჰქონდათ მეტასტაზური ძუძუს კიბო და მანამდე იყვნენ ნამკურნალევი ანთრაციკლინით, ან ჩატარებული ჰქონდათ წინა რადიოთერაპია გულმკერდის მარცხენა კედელზე, ან აღნიშნებოდათ CHF-ის სხვა რისკ-ფაქტორები.

პაციენტებში AVF3694გ-ით რომლებსაც მიღებული ჰქონდათ მკურნალობა ანთრაციკლინით და ვისაც მანამდე არ მიუღიათ ანთრაციკლინი, ნებისმიერი ხარისხის CHF-ის ზრდა არ ყოფილა შემჩნეული იმ ჯგუფში რომელიც იღებდა ანთრაციკლინს + ბევაციზუმაბს იმ ჯგუფთან შედარებით რომელიც იღებდა მხოლოდ ანთრაციკლინს. მე-3-ე ხარისხის CHF-ის უფრო ხშირი შემთხვევები იქნა დაფიქსირებული იმ ჯგუფში რომელიც იღებდა ბევაციზუმაბს ქემოთერაპიასთან კომბინაციაში, ვიდრე მხოლოდ ქიმოთერაპიის მიმღებ ჯგუფში. ეს შეესაბამება სხვა კვლევების შედეგებს, სადაც ხდებოდა მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მკურნალობა ანთრაციკლინის პარალელურად მიღების გარეშე (იხ. თავი 2.6.1 კლინიკური კვლევები [არასასურველი ეფექტები]).

### **ნეიტროპენია**

მომატებული სისშირე მწვავე ნეიტროპენიის, ფებრილური ნეიტროპენიის ან ინფექციისა მწვავე ნეიტროპენიით (ფატალური შემთხვევების ჩათვლით), იქნა აღნიშნული იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ მკურნალობას რაიმე მიელოტოქსიური ქიმოთერაპიისა და ავასტინის კომბინაციით, განსხვავებით იმ პაციენტებისგან, რომლებიც იღებდნენ მხოლოდ ქიმოთერაპიას.

### **ჭრილობის შესორცება**

ავასტინმა შეიძლება უარყოფითი ზეგავლენა იქონიოს ჭრილობის შესორცებაზე. ავასტინით მკურნალობა არ უნდა იქნას დაწყებული

დიდი ქირურგიული ოპერაციიდან 28 დღის განმავლობაში ან ვიდრე არ მოხდება ჭრილობის სრული შეხორცება. იმ პაციენტებს, რომლებსაც ჭრილობის შეხორცება გართულებული აქვთ, ავასტინით მკურნალობის დროს, ავასტინი უნდა შეუწყდეთ ვიდრე ჭრილობა სრულად არ შეხორცდება. ავასტინით მკურნალობა უნდა იქნას შეჩერებული გეგმიური ოპერაციის დროს (ასევე იხ. თავი 2.6.1 კლინიკური კვლევები [არასასურველი ეფექტები]).

### ***პროტეინურია (იხ. თავი 2.6 არასასურველი ეფექტები)***

კლინიკურ კვლევებში, პროტეინურიის შემთხვევების სიხშირე მაღალი იყო იმ პაციენტებში რომლებიც იღებდნენ ავასტინს ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ მხოლოდ ქიმიოთერაპიას. მე-4 ხარისხის პროტეინურია (ნეფროზული სინდრომი) იყო იშვიათი ავასტინის მიმღებ პაციენტებში. მე-4 ხარისხის პროტეინურიის შემთხვევაში, ავასტინით მკურნალობა სამუდამოდ უნდა იქნას შეჩერებული.

### ***მომატეული მგრძობელობის რეაქცია, ინფუზიის რეაქცია (იხ. თავი 2.6.1 კლინიკური კვლევები და 2.6.2 პოსტ-მარკეტინგი [2.6 არასასურველი ეფექტები])***

პაციენტები შეიძლება იყვნენ ინფუზიის / მომატეული მგრძობელობის რეაქციის განვითარების რისკის ქვეშ. რეკომენდებულია პაციენტებზე ახლო დაკვირვება ბევრაციზუმაბის მიღების დროს და მის შემდგომაც ისევე როგორც რეკომენდებულია ნებისმიერი თერაპიული ჰუმანიზებული მონოკლონური ანტიცხეულის ინფუზიის დროს. თუ რეაქცია აღინიშნება, ინფუზია უნდა იქნას შეწყვეტილი და შესაბამისი მკურნალობა უნდა იქნას ჩატარებული. სისტემური წინა პრე-მედიკაცია არ არის საჭირო.

### ***საკვერცხის უკმარისობა, შვილოსნობის უნარი (იხ. თავი 2.5.1 ორსულობა [2.5 გამოყენება სპეციალურ პოპულაციებში] და 2.6.1 კლინიკური კვლევები [2.6 არასასურველი ეფექტები])***

ავასტინმა შეიძლება შეასუსტოს ქალის შვილოსნობის უნარი. ამიტომ, შვილოსნობის უნარის მქონე ქალთან, ავასტინით მკურნალობის დაწყების წინ უნდა იქნას განხილული შვილოსნობის თავიდან აცილების სტრატეგიები.

**2.4.2. ავტომობილის და სხვა მანქანა - დანადგარების მართვის უნარი**  
ავტომობილის და სხვა მანქანა - დანადგარის მართვის უნარზე რაიმე გავლენის შემსწავლელი კვლევა არ ჩატარებულა. თუმცა არ არსებობს

მონაცემები, რომლებიც მიუთითებს ავასტინის გავლენაზე ავტომობილის ან სხვა მანქანა – დანადგარების მართვის უნარზე და აზროვნების უნარზე.

### **2.4.3. ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები**

#### ***ანტინეოპლასტური ნივთიერებების ეფექტი ბევაციზუმაბის ფარმაკოკინეტიკაზე***

პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური ანალიზით არ გამოვლენილა რაიმე კლინიკურად მნიშვნელოვანი ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედება ავასტინსა და მასთან ერთად მიღებულ ქიმიოთერაპიას შორის. არ ყოფილა სტატისტიკურად სარწმუნო ან კლინიკურად რელევანტური სხვაობა ავასტინის კლირანსისა იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ავასტინით მონოთერაპიას იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ ავასტინს ინტერფერონ ალფა 2a-სთან ან სხვა ქიმიოთერაპიასთან (IFL, 5-FU/LV, კარბოპლატინ - პაკლიტაქსელი, კაპეციტაბინი დოქსორუბინი ან ცისპლატინი/გემციტაბინი) კომბინაციაში.

#### ***ბევაციზუმაბის ეფექტი სხვა ანტინეოპლასტური ნივთიერებების ფარმაკოკინეტიკაზე***

წამლის წამალზე ურთიერთქმედების კვლევის შედეგები, AVF3135g, არ აჩვენა ბევაციზუმაბის მნიშვნელოვანი ეფექტი ირინოტეკანისა და მისი აქტიური მეტაბოლიტების SN38-ის ფარმაკოკინეტიკაზე.

NP18587-ის შედეგებმა არ აჩვენა ბევაციზუმაბის მნიშვნელოვანი ეფექტი კაპეციტაბინისა და მისი მეტაბოლიტების ფარმაკოკინეტიკაზე, ასევე ოქსალიპლატინის ფარმაკოკინეტიკაზე, რაც განისაზღვრება თავისუფალი და სრული პლატინის განზომილებით.

BO17705-ის შედეგებმა არ აჩვენა ბევაციზუმაბის მნიშვნელოვანი ეფექტი ინტერფერონ ალფა 2a-ს ფარმაკოკინეტიკაზე.

BO17704-ის შედეგებმა არ აჩვენა ბევაციზუმაბის მნიშვნელოვანი ეფექტი ცისპლატინის ფარმაკოკინეტიკაზე.

პაციენტებს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავებების და შეზღუდული ნიმუშების გამო, BO17704-ის შედეგები არ გვაძლევს მყარ დასკვნების გაკეთების საშუალებას ბევაციზუმაბის ზეგავლენაზე გემციტაბინის ფარმაკოკინეტიკაზე.

### ***ბევაციზუმაბისა და სუნიტინიბის მალატის კომბინაცია***

ორ კლინიკურ კვლევაში თირკმლუჯრედოვანი მეტასტაზური კარცინომის მქონე პაციენტებში, მიკროანგიოპათური ჰემოლიზური ანემია (MAHA) იქნა აღნიშნული ბევაციზუმაბისა (10 მგ/კგ ყოველ ორ კვირაში) და სუნიტინიბის მალატის (50მგ დღეში) კომბინაციით ნამკურნალებ 19-დან 7 პაციენტში (10მგ/კგ ორ კვირაში ერთხელ).

MAHA არის ჰემოლიზური დარღვევა რომელიც გამოიხატება წითელი უჯრედის ფრაგმენტაციით, ანემიითა და თრომბოციტოპენიით. დამატებით, ჰიპერტენზია (მათ შორის ჰიპერტენზიული კრიზი), მომატებული კრეატინი, და ნევროლოგიური სიმპტომები იქნა აღნიშნული ზოგიერთ პაციენტში. ყველა ეს აღმოჩენა შექცევადი იყო ბევაციზუმაბისა და სუნიტინიბის მალატის შეჩერებით (იხ. ჰიპერტენზია, პროტეინურია, RPLS 2.4.1 თავში [2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები]).

### ***რადიოთერაპია***

რადიოთერაპიისა და ავასტინის ერთდროულად მიღების უსაფრთხოება და ეფექტურობა არ არის განსაზღვრული.

## **2.5. გამოყენება მოსახლეობის სპეციალურ ჯგუფებში**

### **2.5.1. ორსულობა**

ანგიოგენეზი ცნობილია როგორც კრიტიკულად მნიშვნელოვანი ნაყოფის განვითარებისთვის. ანგიოგენეზის დათრგუნვამ ავასტინის მიღების შემდგომ შეიძლება ნეგატიურად იმოქმედოს ორსულობაზე.

არ არსებობს ორსული ქალების მონაწილეობით ჩატარებული ადექვატური ან კარგად კონტროლირებული კვლევა (იხ. თავი 3.3.4 ტერატოგენობა [პრეკლინიკური უსაფრთხოება]). ცნობილია, რომ IgG კვეთს პლაცენტის ბარიერს, და ავასტინს შეუძლია ანგიოგენეზის დათრგუნვა ნაყოფში. ამიტომ, ავასტინი არ უნდა იქნას გამოყენებული ორსულობის დროს. რეპროდუქციული ასაკის ქალებში, შესაფერისი კონტრაცეფტიული ზომები არის რეკომენდებული ავასტინის თერაპიის

დროს. ფარმაკოკინეტიკის გათვალისწინებით, კონტრაცეფციული ზომები რეკომენდებულია 6 თვის მანძილზე ავასტინის ბოლო დოზის მიღებიდან.

### **ფერტილობა (იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი [2.4 უსაფრთხოება და სიფრთხილის ზომები] და 2.6.1 კლინიკური კვლევები [2.6 არასასურველი ეფექტები])**

ცხოველებზე ცატარებულმა გამნმეორებიტი დოზირების უსაფრთხოების კვლევებმა აჩვენა, რომ ბევაციზუმბმა შესაძლოა ქალის ფერტილობაზე უარყოფითი გავლენა იქონიოს (იხ. თავი 3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება). პრემენოპაუზის პერიოდში მყოფ 295 ქალის მონაწილეობით ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ საკვერცხის უკმარისობის ახალი შემთხვევები უფრო ხშირი იყო ბევაციზუმბის ჯგუფში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ბევაციზუმბიტ მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ პაციენტთა უმრავლესობაში მოხდა საკვერცხეების ფუნქციის აღდგენა. ბევაციზუმბის ხანგრძლივი მიღების გავლენა ფერტილობაზე უცნობია.

### **2.5.2. ლაქტაცია**

არ არის ცნობილი ხდება თუ არა ბევაციზუმბის გამოყოფა ადამიანის რძეში. იმის გამო რომ დედის IgG-ს სეკრეცია ხდება რძეში და ავასტინს შეუძლია ავანოს ბავშვის ზრდასა და განვითარებას, ქალებს უნდა მიეცეთ რჩევა შეწყვიტონ ძუძუთი კვება ავასტინით თერაპიის დროს. ძუძუთი კვება არ არის რეკომენდებული 6 თვის მანძილზე ავასტინის ბოლო დოზის მიღებიდან.

### **2.5.3. პედიატრიული გამოყენება**

ბავშვებსა და მოზარდებში ავასტინის უსაფრთხოება და ეფექტურობა არ არის დადგენილი.

### **2.5.4. გერიატრიული გამოყენება**

იხილეთ თავი 2.4.1 ზოგადი (2.4 უსაფრთხოება და სიფრთხილის ზომები) არტერიული თრომბოემბოლიზმის ქვეთავი.

### **2.5.5. თირკმლის ფუნქციის დარღვევა**

თირკმლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში ავასტინის უსაფრთხოება და ეფექტურობა არ არის შესწავლილი.

### **2.5.6. ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა**

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში ავასტინის უსაფრთხოება და ეფექტურობა არ არის შესწავლილი.

## 2.6. არასასურველი ეფექტები

### 2.6.1. კლინიკური კვლევები

კლინიკური კვლევები ჩატარდა იმ პაციენტებში, რომლებსაც ჰქონდათ ავთვისებიანი დაავადებები და მკურნალობას უტარებოდნენ ავასტინით, ძირითადად ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში. ამ თავში მოცემულია 4500-ზე მეტ პაციენტზე ჩატარებული უსაფრთხოების პროფილის კვლევებს შედეგები. პოსტ-მარკეტინგული გამოცდილებისთვის იხ. თავი 2.6.2 პოსტ-მარკეტინგი (2.6 არასასურველი ეფექტები). იხ. თავი 3.1.2 კლინიკური/ეფექტურობის კვლევები (ფარმაკოდინამიკური მახასიათებლები) ძირითადი კვლევების დეტალებისთვის, მათ შორის კვლევის გეგმა და ეფექტურობის ძირითადი შედეგები.

წამლის ყველაზე სერიოზული უარყოფითი რეაქციები იყო:

- გასტროინტესტენალური (კუჭ-ნაწლავის) პერფორაცია [იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი (2.4 გაფრთხილებები)]
- სისხლდენა, მათ შორის პულმონალური სისხლდენა/ჰემოპტიზისი, რომელიც უფრო ხშირია NSCLC პაციენტებში [იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი (2.4 გაფრთხილებები)]
- არტერიული თრომბოემბოლიზმი [იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი (2.4 გაფრთხილებები)]

კლინიკური უსაფრთხოების მონაცემები მიუთითებს რომ ჰიპერტენზიისა და პროტეინურის გამოვლინებები ავასტინით თერაპიის დროს არის დოზაზე დამოკიდებული.

კლინიკურ ცდებში, ავასტინის მკურნალობის მიმდებ პაციენტებში, ყველაზე ხშირად გამოვლენილი წამლის უარყოფითი რეაქცია იყო ჰიპერტენზია, დადლილობა ან სისუსტე, ფადარათი და მუცლის ტკივილი.

ცხრილი 1 მოიცავს წამალთან ასოცირებული უარყოფითი ეფექტების ჩამონათვალს სხვადასხვა ჩვენებით ავასტინით მკურნალობისას ქიმიოთერაპიის სხვადასხვა რეჟიმებთან კომბინაციაში. ეს რეაქციები აღინიშნა მინიმუმ 2%-იანი სხვაობით საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (NCI-CTC 3-5 ხარისხის რეაქციებით) ან მინიმუმ 20%-იანი სხვაობით საკონტროლო ჯგუფთან (NCI-CTC 1-5 ხარისხის რეაქციებით), ძირითადი კლინიკური კვლევებიდან ერთში მაინც. წამლის უარყოფითი რეაქციები, რომლებიც მოცემულია ამ ცხრილში,

ხვდებიან შემდეგ კატეგორიებში (ძალიან ხშირი ( $\geq 10\%$ ) და ხშირი ( $\geq 1\% - < 10\%$ )). წამლის უარყოფითი რეაქციები დამატებულია შესაბამის კატეგორიაში ქვევით მოცემულ ცხრილში ყველაზე ხშირი შემთხვევის მიხედვით მთავარი კლინიკური კვლევებიდან ერთში მაინც. თითოეული ჯგუფში წამლის უარყოფითი რეაქციები მოცემულია კლებადი სერიოზულობის მიხედვით. ზოგიერთი უარყოფითი რეაქცია არის ქიმიო თერაპიასთან ასოცირებული ხშირი რეაქცია (მაგ. ხელისგულ - ტერფის ერთროდისესთეზიის სინდრომი კაპეციტაბინთან და პერიფერულ სენსორული ნევროპათია პაკლიტაქსელთან ან ოქსალიპლატინთან), თუმცა, არ არის გამორიცხული მისი გაძლიერება ავასტინით მკურნალობის ფონზე.

ცხრილი 1 წამლის ძალიან ხშირი და ხშირი უარყოფითი რეაქციები

ორგანობის ორგანოთა სისტემის კლასი (SOC)	NCI-CTC 3-5 ხარისხის რეაქციები ( $\geq 2\%$ სხვაობა შესასწავლელ ჯგუფებში ერთ კლინიკურ ცლაში მაინც)		ყველა ხარისხის რეაქცია  ( $\geq 10\%$ % სხვაობა შესასწავლელ ჯგუფებში ერთ კლინიკურ ცლაში მაინც)
	ძალიან ხშირი	ხშირი	ძალიან ხშირი
ინფექციები და ინფესტაციები		სეფსისი აბსცესი ინფექცია	
სისხლისა და ლიმფური სისტემის ფუნქციის დარღვევა	ფებრილური ნეიტროპენია ლეიკოპენია ნეიტროპენია თრომბოციტოპე ნია	ანემია	

<i>მეტაბოლიზმი და კვების ფუნქციის დარღვევა</i>		დეჰიდრატაცია	ანორექსია
<i>ნერვული სისტემის დარღვევა</i>	პერიფერული სენსორული ნეიროპათია	ცერებროვასკულარული შემთხვევები გულის წასვლა ძილიანობა თავის ტკივილი	დისგეგზია თავის ტკივილი
<i>თვალის ფუნქციის დარღვევა</i>			თვალის ფუნქციის დარღვევა მომატებული ლაკრიმიაცია
<i>კარდიოლოგიური ფუნქციის დარღვევა</i>		შეგუბებითი კარდიოლოგიური უკმარისობა სუპრავენტრიკულარული (პარკუჭ-ზედა) ტაქიკარდია	
<i>გასკულარული ფუნქციის დარღვევა</i>	ჰიპერტენზია	თრომბოემბოლიზმი (არტერიული) ღრმა ვენის თრომბოზი შისხლდენა	ჰიპერტენზია
<i>სასუნთქი, გულ-მკერდის და მედიასტანალური ფუნქციის დარღვევა</i>		პულმონური ემბოლიზმი სუნთქვის დარღვევა ჰიპოქსია (ჟანგბადის უკმარისობა) ცხვირიდან სისხლდენა	სუნთქვის დარღვევა ცხვირიდან სისხლდენა რინიტი
<i>გასტროინტესტინალური ფუნქციის დარღვევა</i>	ფალარათი გულის რევის შეგრძნება	ნაწლავების პერფორაცია ნაწლავების გაუვალობა	შეკრულობა სტომატიტი კოლინჯის



	დებინება	ნაწლავების ობსტრუქცია  მუცლის ღრუს ტკივილი  კუჭ-ნაწლავის ფუნქციის დარღვევა  სტომატიტი	სისხლდენა
<b>ენდოკრინული დარღვევები</b>			საკვერცხის უკმარისობა*
<b>კანისა და კანქვეშა ქსოვილის ფუნქციის დარღვევა</b>		ხელისგულ - ტერფის ერთროდიზესთეზი ს სინდრომი	ექსფოლიაციუ რი დერმატიტი  კანის სიმშრალე  კანის გაუფერულება
<b>ჩონჩხ/კუნთოვანი, შემავრთებელი ქსოვილისა და ძვლის ფუნქციის დარღვევა</b>		კუნთების სისუსტე  მიალგია	ართრალგია
<b>თირკმლისა და საშარდე გზების ფუნქციის დარღვევა</b>		პროტეინურია  საშარდე ტრაქტის ინფექცია	პროტეინურია
<b>ზოგადი დარღვევები და შეყვანის ადგილის რეაქციები</b>	ასთენია (სისუსტე)  დაღლილობა	ტკივილი  ლეთარგია  ლორწივანი გარსის ანთება	ციებ-ცხელება  ასთენია  ტკივილი  ლორწივანი გარსის ანთება

\* 295 პაციენტის მონაწილეობით ჩატარებული AVF3077s (NSABP C-08) სუბკვლევაზე დაყრდნობით.

**დამატებითი ინფორმაცია წამლის ზოგიერთ სერიოზულ უარყოფით რეაქციაზე:**

ავასტინით ნამკურნალებ პაციენტებში NCI-CTC (ზოგადი ტოქსიურობის კრიტერიუმი) ტოქსიურობის შეფასებით აღნიშნული იქნა წამლის შემდგომი უარყოფითი რეაქციები. , შენიშნული:

**გასტროინტესტინალური (კუჭ-ნაწლავის) პერფორაცია (იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი (2.4 გაფრთხილებები)**

ავასტინის გამოყენება ასოცირებული იყო გასტროინტესტინალური პერფორაციის სერიოზულ შემთხვევებთან.

ასტროინტესტინალური პერფორაცია დაფიქსირდა კლინიკურ კვლევებში 1%-ზე ნაკლებ შემთხვევებში იმ პაციენტთა შორის, რომლებსაც აქვთ მკერდის მეტასტაზური კიბო ან არასქვამოზური, არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო, 2%-მდე პაციენტებში მეტასტაზური კოლინჯის-სწორი ნაწლავის კიბოთი ან მეტასტაზური თირკმელუჯრედოვანი ან საკვერცხის კიბოთი, რომლებიც იღებდნენ პირველი ხაზის მკურნალობას და 2.7%-მდე (გასტროინტესტინური ფისტულის და აბსცესის ჩათვლით) პაციენტებში მეტასტაზური კოლორექტალური კიბოთი. გასტროინტესტინალური პერფორაციის შემთხვევები ასევე იქნა აღნიშნული პაციენტებში მორეციდივე გლიობლასტომით. ფატალური შედეგი იქნა აღნიშნული გასტროინტესტინალური პერფორაციის სერიოზული შემთხვევების მესამედ ნაწილში, რაც შეადგენს ავასტინით ნამკურნალები პაციენტების 0.2%-1%.

ამ შემთხვევების გამოვლინებები იყო სხვადასხვა ტიპისა და სიმწვავის, და ვარირებდა უბრალო რენტგენის სურათზე თავისუფალი ჰაერის აღმოჩენიდან მუცლის ღრუში, რომელიც ალაგდა მკურნალობის გარეშე, კუჭ-ნაწლავის პერფორაციამდე მუცლის ღრუს აბსცესითა და ფატალური შედეგებით. ზოგ შემთხვევებში აღნიშნებოდა თანდართული ინტრააბდომინალური ანთებითი პროცესი, ან კუჭის წყლულოვანი დაავადება, სიმსივნური ნეკროზით, დივერტიკულიტით ან ქემოთერაპიასთან ასოცირებული კოლიტით. მიზეზ შედეგობრივი კავშირი ავასტინსა და ინტრააბდომინალურ ანთებით პროცესსა და კუჭ-ნაწლავის პერფორაციას შორის არ არის დადგენილი.

**ფისტულა (იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი (2.4 გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები)**

ავასტინის გამოყენება ასოცირებული იქნა ფისტულის განვითარების სერიოზულ შემთხვევებთან, მათ შორის შემთხვევებთან რომლებიც დასრულდა სიკვდილით.

ავასტინის კლინიკურ კვლევებში, კუჭ-ნაწლავის ფისტულა იქნა აღნიშნული შემთხვევების 2%-ში მეტასტაზური კოლინჯისა და სწორი ნაწლავის კიბოს მქონე პაციენტებში, მაგრამ იყო უფრო იშვიათი პაციენტებში სხვა ტიპის კიბოთი. იშვიათად ( $\geq 0.1\%$ -დან  $< 1\%$ -მდე) აღნიშნებოდა სხვა ტიპის ფისტულები რომელიც მოიცავდა სხეულის სხვა ნაწილებს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის გარდა (მაგ. რონქოპლეურალური, უროგენიტალური, ბილიარული ფისტულა). ფისტულა ასევე იქნა აღნიშნული პოსტ-მარკეტინგულ პერიოდში.

ფისტულის განვითარება დაფიქსირებული იქნა მკურნალობის პროცესში, სხვადასხვა დროს : ავასტინით მკურნალობის ერთი კვირის და ერთ წელზე მეტი პერიოდის შემდეგაც. შემთხვევათა უმრავლესობა მკურნალობის პორველი 6 თვის განმავლობაში გამოვლინდა.

### ***სისხლდენა***

კლინიკურ კვლევებში, ნებუსმიერი ჩვენებისას გამოყენების დროს, NCI-CTC მე-3- მე-5 ხარისხის სისხლდენების სერთო შემთხვევები მერყეობდა 0.4%-დან 5%-მდე ავასტინით ნამკურნალებ პაციენტებში, ქიმიოთერაპიის საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სადაც შემთხვევების დონე იყო 0-დან 2.9%-მდე. სისხლდენის შემთხვევები რომლებიც იქნა აღნიშნული ავასტინის კლინიკური კვლევების დროს ძირითადად იყო სიმსივნესთან ასოცირებული (იხ. ქვევით) სისხლდენები ან მცირე მუკოკუტანეური სისხლდენები (მაგ. ეპისტაქსისი).

### ***სიმსივნესთან-ასოცირებული სისხლდენა***

მნიშვნელოვანი ან დიდი პულმონური სისხლდენა/ჰემოფტიზისი იყო შენიშნული ძირითადად არა-წვრილუჯრედოვანი ფილტვის სიმსივნის (NSCLC) მქონე პაციენტების კვლევაში. შესაძლო რისკ-ფაქტორები მოიცავდა უჯრედების სქვამოზურ ჰისტოლოგიას, მკურნალობას რეგმატიზმისა და ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებით, მკურნალობას ანტიკოაგულანტებით, წინა რადიოთერაპიას, ავასტინით თერაპიას, ათერსკლეროზის წინა სამედიცინო ისტორიას, სიმსივნის ცენტრალური მდებარეობას და ღრუების გაჩენას სიმსივნეში თერაპიამდე ან მის განმავლობაში. პაციენტები არაწვრილუჯრედოვანი

ფილტვის სიმსივნით ცნობილი სქვამოზური ჰისტოლოგიით ან შერეული უჯრედული ტიპით, ამორთული იყვნენ შემდგომი კვლევებიდან, ხოლო პაციენტები სიმსივნის უცნობი ჰისტოლოგიით ჩართულნი იყვნენ ამ კვლევებში.

პაციენტებში არაწერილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოთი, გამოკლებით სქვამოზური ჰისტოლოგიისა, ყველა ხარისხის შემთხვევათა სიხშირე იყო 9%-მდე ავასტინი პლუს ქიმიოთერაპიით ნამკურნალებ პაციენტებში, და 5% მხოლოდ ქიმიოთერაპიით ნამკურნალებ პაციენტებში. მე-3-მე-5 ხარისხის შემთხვევები დაფიქსირდა იმ პაციენტთა 2,3%-ში, ვინც იტარებდა მკურნალობას ავასტინის და ქიმიოთერაპიის კომბინაციით, განსხვავებით <1%-სა, რომელიც აღინიშნა მხოლოდ ქემოთერაპიით ნამკურნალებ პაციენტებში. დიდი ან მასიური პულმონური სისხლდენა/ჰემოფტიზისი შეიძლება განვითარდეს მოულოდნელად. ასეთი პულმონალური სისხლდენის ორი მესამედი დასრულდა ფატალური შედეგით (იხ. 2.4.1 ზოგადი [2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები].

გასტროინტესტალური სისხლდენა, მათ შორის კოლინჯის სისხლდენა და მელენა იყო დაფიქსირებული კოლინჯისა და სწორი ნაწლავის კიბოს მქონე პაციენტებში, და იქნა შეფასებული როგორც სიმსივნესთან ასოცირებული სისხლდენა.

სიმსივნესთან ასოცირებული სისხლდენა იშვიათ შემთხვევებში იქნა დაფიქსირებული სიმსივნის სხვა ტიპებისა და ლოკალიზაციისას და მოიცავდა ცენტრალური ნერვული სისტემის სისხლდენის შემთხვევებს იმ პაციენტებში ვისაც ჰქონდათ ცენტრალური ნერვული სისტემის მეტასტაზები და გლიობლასტომა.

ცენტრალური ნერვული სისტემის სისხლდენის შემთხვევები ცნს მეტასტაზების მქონე, ბევაციზუმაბით ნამკურნალებ პაციენტებში არ ყოფილა პროსპექტულად შესწავლილი რანდომიზებულ კლინიკურ კვლევებში. 13 დასრულებული რანდომიზებული კლინიკურ კვლევის რეტროსპექტული ანალიზის მონაცემებით პაციენტებში სხვადასხვა ტიპის სიმსივნით, 3 პაციენტს 91-დან (3.3%) ტვინის მეტასტაზებით განუვითარდა ცენტრალური ნერვული სისტემის სისხლდენა (ყველა მე-4 ხარისხის) ბევაციზუმაბით მკურნალობის დროს, ხოლო 1 პაციენტს (მე-5 ხარისხის) 96 პაციენტიდან (1%) რომლებიც არ იღებდნენ ბევაციზუმაბს. ორ მიმდინარე კვლევაში პაციენტებში, ნამკურნალები ცენტრალური ნერვული სისტემის მეტასტაზებით, ერთი შემთხვევა მე-2 ხარისხის სისხლდენისა იყო შემჩნეული ბევაციზუმაბით ნამკურნალებ 83 სუბიექტში (1.2%) შეაღწეული უსაფრთხოების ანალიზის დროს.

ინტრაკრანიალური (ქალის შიდა) სისხლდენა შეიძლება განვითარდეს იმ პაციენტებში გლიობლასტომის რეციდივით. კვლევაში AVF3708გ, ცენტრალური ნერვული სისტემის სისხლდენა იყო აღნიშნული 2.4% (2/84) მხოლოდ ავასტინით ნამკურნალებ პაციენტებში (პირველი ხარისხი); და 3.8%-ში (3/79) მათ შორის, ვინც იყვნენ ნამკურნალები ავასტინითა და ირინოტეკანით (1, 2 და 4 ხარისხი).

ავასტინის ყველა კლინიკურ კვლევაში, მუკოკუტანეური სისხლდენა იყო შემჩნეული ავასტინით ნამკურნალები პაციენტების 50%-ში. ყველაზე ხშირად იყო NCI-CTC პირველი ხარისხის ეპისტქსისი რომელიც გაგრძელდა 5 წუთზე ნაკლები, შეწყდა სამედიცინო ჩარევის გარეშე და არ საჭიროებდა ავასტინის მკურნალობის რეჟიმის შეცვლას. კლინიკური უსაფრთხოების მონაცემები მიუთითებენ, რომ მუკოკუტანეური სისხლდენების შემთხვევათა უმეტესობა (მაგ. ეპისტქსისი) შესაძლოა იყოს დოზაზე დამოკიდებული.

ასევე აღინიშნა უფრო იშვიათი მცირე მუკოკუტანეური სისხლდენის შემთხვევები სხეულის სხვა ადგილებიდან, როგორც არის გინგივური სისხლდენა და ვაგინალური სისხლდენა.

***ჰიპერტენზია (იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი [2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები])***

ჰიპერტენზიის (ყველა ხარისხის) მომატებული სიხშირე 34%-მდე იქნა აღნიშნული იმ პაციენტებში, რომლებიც გადიოდნენ მკურნალობას ავასტინით, შედარებით 14%-სა საკონტროლო ჯგუფში. კლინიკურ კვლევებში ყველა ჩვენების მიხედვით მესამე და მეოთხე ხარისხის NCI-CTC ჰიპერტენზიის საერთო შემთხვევები, იმ პაციენტებში რომლებიც იღებდნენ ავასტინს, მერყეობდა 0.4%-დან 17.9%-მდე. მე-4 ხარისხის ჰიპერტენზია (ჰიპერტენზიული კრიზი) აღინიშნა ავასტინით ნამკურნალები პაციენტების თითქმის 1.0%-ში, ხოლო 0.2%-ში მხოლოდ ქიმოთერაპიის ჯგუფში.

ჰიპერტენზია ზოგადად იყო ადექვატურად კონტროლირებადი ორალური ანტი - ჰიპერტენზიული პრეპარატებით, ისეთებით როგორცაა ანგიოტენზინის გარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორები, დიურეტიკები და კალციუმის არხის ბლოკატორები. შემთხვევები იშვიათად მოითხოვდა ავასტინის მიღების შეწყვეტას ან ჰოსპიტალიზაციას.

ჰიპერტენზიული ენცელოპალოპათიის იშვიათი შემთხვევები იქნა აღნიშნული, ზოგი მათგანი იყო ფატალური (იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი [2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები]). ავასტინთან ასოცირებული

ჰიპერტენზიის რისკი არ იყო კორექციაში პაციენტის საწყის ზოგად მდგომარეობასთან, არსებულ დაავადებასთან ან პარალელურ თერაპიასთან.

**უკანა შექცევადი ენცეფალოპათიის სინდრომი (იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი [2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები]))**

ერთ კლინიკურ კვლევაში დაფიქსირებული იქნა უკანა შექცევადი ენცეფალოპათიის ორი შემთხვევა (0.8%). სიმპტომატიკა ჩვეულებრივ გაივლის ან უმჯობესდება რამოდენიმე დღეში, თუმცა ზოგიერთ პაციენტს შესაძლოა ნევროლოგიური ნარჩენი მოვლენები აღენიშნოს.

**თრომბოემბოლიზმი**

**არტერიული თრომბოემბოლიზმი**

არტერიული თრომბოემბოლიზმის მომატებული სისშირე, მათ შორის ცერებროვასკულარული შემთხვევები, მიოკარდიუმის დაზიანება, გარდამავალი იშემიური შეტევები, და სხვა არტერიული თრომბოემბოლიური შემთხვევები, იქნა აღნიშნული პაციენტებში, რომლებიც გადიოდნენ ავასტინით მკურნალობას სხვადასხვა ჩვენების გამო.

კლინიკურ კვლევებში, შემთხვევების საერთო დონე იყო 3.8% ავასტინით ნამკურნალებ პაციენტებში, შედარებით 1.7%-სა ქიმიოთერაპიის საკონტროლო ჯგუფში. ფატალური შედეგი იქნა აღნიშნული ავასტინისა და ქიმიოთერაპიის მიმღები პაციენტების 0.8%-ში, შედარებით 0.5%-სა მსოლოდ ქიმიოთერაპიის ჯგუფში. ცერებროვასკულარული შემთხვევები (მათ შორის გარდამავალი იშემიური შეტევები) იყო აღნიშნული ავასტინით ნამკურნალები პაციენტების 2.3%-ში, შედარებით 0.5%-სა საკონტროლო ჯგუფში: მიოკარდიუმის დაზიანება იყო აღნიშნული ავასტინით ნამკურნალები პაციენტების 1.4%-ში შედარებით 0,7%-სა - საკონტროლო ჯგუფში.

კლინიკურ კვლევაში, AVF2192გ, ჩართულნი იყვნენ პაციენტები მეტასტაზური კოლინჯისა და სწორი ნაწლავის კიბოთი, რომლებიც არ იყვნენ ირინოტეკანით მკურნალობის კანდიდატები, ამ საცდელ კვლევაში, არტერიული თრომბოემბოლიის შემთხვევები იქნა აღნიშნული ავასტინის პაციენტების 11%-ში (11/100), შედარებით 5.8%-სა (6/104) ქიმიოთერაპიის საკონტროლო ჯგუფში.

**ვენური თრომბოემბოლიზმი**

კლინიკურ კვლევებში ყველა ჩვენების ჩათვლით, ვენური თრომბოემბოლიზმის საერთო შემთხვევები მერყეობდა 2.8%-დან 17.3%-

მდე ავასტინის ჯგუფში შედარებით 3.2%-დან 15.6%-მდე ქემოთერაპიის საკონტროლო ჯგუფისა. ვენური თრომბოემბოლიზმის შემთხვევები მოიცავდა ღრმა ვენის თრომბოზსა და პულმონურ ემბოლიზმს.

მე-3 - მე-5 ხარისხის ვენური თრომბოემბოლიზმის შემთხვევები იქნა აღნიშნული პაციენტების 7.8%-მდე იმ პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობას გადიოდნენ ქიმიოთერაპიას პლუს ბევაციზუმაბით, შედარებით 4.9%-ში იმ პაციენტებისა რომლებიც იღებდნენ მხოლოდ ქიმიოთერაპიას. პაციენტები, რომლებსაც ქონდათ ვენური თრომბოზის შემთხვევები, შეიძლება იყვნენ მისი ხელახლა განვითარების მომატებული რისკის ქვეშ ავასტინის ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში მიღების შემთხვევაში, შედარებით მხოლოდ ქიმიოთერაპიით მკურნალობასთან.

### გულის შეგუბებითი უკმარისობა

დღემდე ჩატარებულ ავასტინის კლინიკურ კვლევებში, გულის შეგუბებითი უკმარისობა (CHF) აღნიშნული იქნა ყველა ჩვენების მქონე პაციენტებს შორის, მაგრამ უმეტესად გამოვლინდა იმ პაციენტებში, რომლებსაც ჰქონდათ მეტასტაზური ძუძუს კიბო. III ფაზის ოთხ კვლევაში (AVF2119გ, E2100, BO17708 და AVF3694გ) იმ პაციენტებში, რომლებსაც ჰქონდათ მეტასტაზური ძუძუს კიბო მე-3 ან უფრო მაღალი ხარისხის CHF, იყო აღნიშნული ავასტინისა და ქიმიოთერაპიის კომბინაციით ნამკურნალები პაციენტების 3.5%-ში, შედარებით 0.9%-სა საკონტროლო ჯგუფში. იმ პაციენტებს, რომლებიც კვლევაში AVF3694გ იღებდნენ ანთრაციკლინს ბევაციზუმაბთან პარალელურად, მე-3 ან უფრო მაღალი ხარისხის CHF-ის შემთხვევები ჰქონდათ თანაბარი ბევაციზუმაბისა და საკონტროლო ჯგუფებისა, მეტასტაზური ძუძუს კიბოს სხვა მსგავს ცდებში: 2.9% ანთრაციკლინი + ბევაციზუმაბის ჯგუფში და 0% ანთრაციკლინს + პლაცებოს ჯგუფში. დამატებით, AVF3694გ კვლევაში ყველა ხარისხის CHF შემთხვევები იყო მსგავსი ანთრაციკლინს+ავასტინი (6.2%) და ანთრაციკლინს+პლაცებო (6.0%) ჯგუფებში.

პაციენტების უმრავლესობას, რომლებსაც განუვითარდათ გულის სეგუბებითი უკმარისობა (CHF) mBC კვლევების დროს, შესაბამისი სამედიცინო თერაპიის შემდეგ აღნიშნაოთ სიმპტომების და/ან მარცხენა წინაგულის ფუნქციის გაუმჯობესება.

ავასტინის კლინიკური კვლევების უმრავლესობაში, პაციენტები, რომლებსაც უკვე ჰქონდათ NYHAIL-IV-ს CHF- იყვნენ ამორთული

კვლევებიდან. შესაბამისად ინფორმაცია არ არსებობს CHF მქონე პოპულაციის რისკების შესახებ.

მანამდე ანთრაციკლინის ექსპოზიცია და/ან დასხივება მკერდის წინა კედელზე შეიძლება იყოს რისკ-ფაქტორი CHF-ის განვითარებისთვის (იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი [2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები]).

გულის შეგუბებითი უკმარისობის სიხშირე მომატებული იყო კლინიკურ კვლევაში, რომელშიც მონაწილეობდნენ დიფუზური დიდი B უჯრედული ლიმფომის მქონე პაციენტები იმ სემთხვევასი, თუ ისინი იღებდნენ ბევაციზუმაბს დოქსორუბიცინის კუმულაციურ დოზასთან ერთად, რომელიც იყო მეტი 300 მგ/მ<sup>2</sup>-ზე. ორივე ჯგუფში გულის შეგუბებითი უკმარისობის სიხშირე იყო უფრო მეტი, ვიდრე დოქსორუბიცინით მკურნალობის დროს ადრე ცნობილი სიხშირე, თუმცა თანაფარდობა იყო უფრო მაღალი R-CHOP + ბევაციზუმაბის ჯგუფში.

***ჭრილობის შეხორცება (იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი [2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები])***

რადგანაც ავასტინს შეუძლია უარყოფითად იმოქმედოს ჭრილობის შეხორცებაზე, პაციენტებს ვისაც ჩაუტარდათ მნიშვნელოვანი ოპერაცია ავასტინით მკურნალობის დაწყებამდე 28 დღით ადრე არ იყვნენ ჩართული III ფაზის კვლევებში.

mCRC-ს კლინიკური ცდების დროს მომატებული რისკი პოსტ-ოპერაციული სისხლდენისა ან ჭრილობის შეხორცების გართულებებისა არ იყო აღნიშნული იმ პაციენტებში, რომლებსაც ჩატარებული ჰქონდათ მნიშვნელოვანი ოპერაცია 28 - 60 დღით ადრე ავასტინით მკურნალობის დაწყებამდე. პოსტ-ოპერაციული სისხლდენის მოსშირეებელი შემთხვევები და ჭრილობის შეხორცების გართულებები გამოვლინდა 60 დღის მანძილზე მნიშვნელოვანი ოპერაციიდან, თუ პაციენტი გადიოდა ავასტინით მკურნალობას ოპერაციის დროს. შემთხვევები მერყეობდა 10%-დან (4/40) 20%-მდე (3/15).

ლოკალურად მორეციდივე და მეტასტაზური ძუძუს კიბოს კვლევებში, მე-3 და მე-5 ხარისხის ჭრილობის შეხორცების გართულებები იქნა აღნიშნული ავასტინის მიმღები პაციენტების 1.1%-მდე, შედარებით 0.9%-სა საკონტროლო ჯგუფის პაციენტებისა.

იმ პაციენტების კვლევებში, ვისაც განუახლდა გლიობლასტომა (კვლევა AVF3708გ) პოსტ - ოპერაციული ჭრილობის შეხორცების გართულების (კრანოტომიის ადგილი კიდების გახსნა და ცერებროსპინალური (ზურგის ტვინის) სითხის ჟონვა) შემთხვევები იყო



მხოლოდ ავასტინით ნამკურნალები პაციენტების 3.6%-ში და 1.3%-ში იმ პაციენტებისა რომლებიც იღებდნენ ავასტინს პლუს ირინოტეკანს.

***პროტეინურია (იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი [2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები])***

კლინიკურ ცდებში, პროტეინურია იქნა აღნიშნული 0.7%-დან 38%-მდე ავასტინის მიმღებ პაციენტებში. მისი სიმძიმის ხარისხი მერყეობდა კლინიკური ასიმპტომური ფორმით დაწყებული, გარდამავალი, პროტეინურიის ნიშნების ჩათვლით და ნეფროზული სინდრომით დამთავრებული. მე-3 ხარისხის პროტეინურია იყო აღნიშნული ნამკურნალები პაციენტების <3%-ში; თუმცა, აღნიშნული იქნა 7%-ში იმ პაციენტებისა, რომლებსაც ჩაუტარდათ მკურნალობა შორს წასული და/ან მეტასტაზურ თირკმლუჯრედოვან კარცინომაზე. მე-4 ხარისხის პროტეინურია (ნეფროზული სინდრომი) იქნა აღნიშნული ნამკურნალები პაციენტების 1.4%-ში. პროტეინურია, რომელიც აღინიშნება ავასტინის კლინიკურ კვლევებში, არ იყო ასოცირებული თირკმლის ფუნქციის დარღვევასთან და იშვიათად მოითხოვდა ავასტინის თერაპიის სამუდამოდ შეწყვეტას.

პაციენტები ჰიპერტენზიის ისტორიით შეიძლება იყვნენ პროტეინურიის განვითარების მომატებული რისკის ქვეშ ავასტინით მკურნალობის დროს. არის მონაცემები, რომლებიც მიუთითებს რომ პირველი ხარისხის პროტეინურია შეიძლება იყოს ავასტინის დოზასთან დაკავშირებული. ავასტინის რეკომენდებულია თერაპიის დაწყებამდე, პროტეინურიაზე შემოწმება. კლინიკური კვლევების უმეტესობაში, შარდში ცილის დონემ  $\geq 2\text{გ}/24\text{სთ}$ -ში საჭიროებდა ავასტინით თერაპიის შეჩერებას პროტეინურიის კორექციამდე  $< 2\text{გ}/24\text{სთ}$ -ში.

***მომატებული მგრძობელობა, ინფუზიის რეაქციები (იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი [2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები]) და თავი 2.6.2 პოსტ-მარკეტინგი [2.6 არასასურველი ეფექტები])***

ზოგიერთ კლინიკურ კვლევაში ანაფილაქსიური და ანაფილაქტოიდური ტიპის რეაქციები უფრო ხშირად იქნა აღნიშნული იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ავასტინს ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში, იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ მხოლოდ ქიმიოთერაპიას. ამ რეაქციების შემთხვევები ავასტინის ზოგიერთ კლინიკურ კვლევაში ხშირი იყო (ბევაციზუმაბით ნამკურნალები პაციენტების 5%-მდე).

**საკვერცხის უკმარისობა/ფერტილობა (იხ თავი 2.4.1 ზოგადი [2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები] და ტავი 2.5.1 ორსულობა [2.5 გამოყენება სპეციფიურ პოპულაციებში])**

შესწავლილი იქნა საკვერცხის უკმარისობის ახალი შემთხვევების სიხშირე, რომელიც განისაზღვრებოდა როგორც ამენორეა, რომელიც გრძელდება 3 ან მეტი თვის მანძილზე, ფოლიკულმასტიმულირებელი ჰორმონის (FSH) დონე  $\geq 30$  mIU/მლ და უარყოფითი  $\beta$ -HCG ორსულობის ტესტი. საკვერცხის უკმარისობის ახალი შემთხვევები უფრო ხშირი იყო ბევაციზუმბის ჯგუფში. ბევაციზუმბით მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ საკვერცხის ფუნქცია აღუდგა ქალების უმრავლესობას. ბევაციზუმბით ხანგრძლივი მკურნალობის გავლენა ფერტილობაზე უცნობია.

**ხანდაზმული პაციენტები**

რანდომიზებულ კლინიკურ კვლევებში  $> 65$  წლის ასაკი ასოცირებული იყო არტერიული თრომბოემბოლიური მოვლენების, მათ შორის ცერებროვასკულარული მოვლენების, მიოკარდიუმის ინფარქტის და გარდამავალი ცერებრული იშემიის, განვითარების რისკის მატებასთან  $< 65$  ასაკის პაციენტებთან შედარებით. (იხ. თავი 2.4.1 ზოგადი [2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები]) და 2.6.1 კლინიკური კვლევები [2.6 არასასურველი ეფექტები, თრომბოემბოლიზმი]). სხვა რეაქციები მომატებული სიხშირით  $65$  წელს ზევით მყოფ პაციენტებში იყო მე-3-მე-4 ხარისხის ლეიკოპენია და თრომბოციტოპენია; ყველა ხარისხის ნეიტროპენია, ფადარათი, ღებინება, თავის ტკივილი და დაღლილობა.

ავასტინთან ასოცირებული გვერდითი მოვლენების (გასტროინტესტინური პერფორაცია, ჭრილობის შეხორცების გართულებები, ჰიპერტენზია, პროტეინურია, სისხლდენა და გულის შეგუბებითი უკმარისობა) სიხშირის მატება არ აღნიშნულა კოლინჯის ან სწორი ნაწლავის მეტასტაზირებადი კიბოს მქონე ხანშიშესულ პაციენტებში ( $> 65$  წელი) ავასტინით ნამკურნალებ 65 ასაკის პაციენტებთან შედარებით.

**2.6.1.1. ლაბორატორიული ანომალიები**

ნეიტროფილების შემცირებული რიცხვი, სისხლის თეთრი უჯრედების შემცირებული რიცხვი და შარდში ცილის არსებობა შეიძლება იყო ასოცირებული ავასტინით მკურნალობასთან.

კლინიკურ კვლევებში, მე-3 და მე-4 ხარისხის ლაბორატორიული ანომალიების მატების ( $\geq 2\%$ ) შემთხვევები იქნა აღნიშნული იმ პაციენტებში, რომლებიც იყვნენ ავასტინით ნამკურნალები,

შედარებით იმ პაციენტებთან რომლებიც იყვნენ საკონტროლო ჯგუფებში: ჰიპერგლიკემია, შემცირებული ჰემოგლობინი, ჰიპერკალიემია, ჰიპონატრიემია, სისხლის თეთრი უჯრედების რიცხვის კლება, მომატებული პროთრომბინის დრო (PT), ნორმალიზაციის ინდექსი.

## 2.6.2. პოსტ-მარკეტინგი

### ცხრილი 2 უარყოფითი რეაქციები რომლებიც აღინიშნა პოსტ-მარკეტინგულ პერიოდში

ორგანოთა სისტემის კლასი	რეაქციები (სიხშირე*)
ნერვული სისტემის დარღვევები	ჰიპერტენზიული ენცელოპათია (ძალიან იშვიათი) (ახევე იხ. თავი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები და თავი 2.6.1 კლინიკური კვლევები [2.6 არასასურველი ეფექტები])  შექცევადი უკანა  ლეიკოენცეფალოპათიური სინდრომი (იშვიათი) (იხ. თავი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები)
ვასკულარული დარღვევები	თირკმლის თრომბული მიკროანგიოპათია, კლინიკურად გამოვლინდა როგორც პროტეინურია (სიხშირე არ არის ცნობილი). დამატებითი ინფორმაციისთვის პროტეინურიის შესახებ იხ. თავი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები და პროტეინურია თავში 2.6.1 კლინიკური კვლევები [2.6 არასასურველი ეფექტები]).
დარღვევები, გულ-მკერდის, მედასტინალური და სასუნთქი სისტემის მხრივ	ცხვირის ძვიდის პერფორაცია (სიხშირე არ არის ცნობილი)  პულმონალური ჰიპერტენზია (სიხშირე არ არის ცნობილი)  დისფონია (ხშირი)
გასტროინტესტინური დარღვევები	კუჭ-ნაწლავის წყლული (სიხშირე არ არის ცნობილი)
ჰეპატობილიარული დარღვევები	ნაღვლის ბუმტის პერფორაცია (სიხშირე არ არის ცნობილი)

იმუნური სისტემის დარღვევები

მომატებული მგრძობელობა, ინფუზიის რეაქცია (სიხშირე არ არის ცნობილი); შემდეგი შესაძლო თანმდევი გამოვლინებებით: დისპნოე/გამწელებული სუნთქვა, სიმსურვალე/სიწითლე/გამონაყარი, ჰიპოტენზია და ჰიპერტენზია, ჟანგბადით სისხლის გაუჯერებლობა, ტკივილი გულ-მკერდის არეში, ციება და გულისრევის შეგრძნება/ღებინება.

მხედველობის დარღვევები (აღნიშნული იქნა დაუშვებელი ინტრავიტრული გზით გამოყენებისას)

ინფექციური ენდოფთალმიტი (სიხშირე არ არის ცნობილი); თვალის შიდა ანთება, ისეთი როგორცაა სტერილური ენდოფთალმიტი, უვეიტი და ვიტრიტი (სიხშირე არ არის ცნობილი); ბადურის აშრევა (სიხშირე არ არის ცნობილი); ბადურის პიგმენტის ეპითელური დარღვევა (სიხშირე არ არის ცნობილი); თვალის შიდა მომატებული წნევა (სიხშირე არ არის ცნობილი); თვალის შიდა სისხლდენა როგორცაა მინისებური სისხლდენა ან/და ბადურის სისხლდენა (სიხშირე არ არის ცნობილი); კონიუქტივური სისხლდენა (სიხშირე არ არის ცნობილი).

ობსერვაციული მონაცემთა ბაზის კვლევამ<sup>1</sup> რომელიც ადარებდა ავასტინის არასათანადო ინტრავიტრეალურ და სათანადო გამოყენებას პაციენტებში ასაკობრივი სველი მაკულური დეგენერაციით აჩვენა, რომ ავასტინის მოხმარებასთან ასოცირებულია ინტრაოკულური ანთების მომატებული რისკი ( HR: 1.82; 99% CI: 1.20, 2.76) (ინსიდენსით 0.46 შემთხვევა ყოველ 100 პაციენტზე წელიწადში; შედარებით 0.26 შემთხვევასთან ყოველ 100 პაციენტზე წელიწადში) და კატარაქტის გამო ოპერაციის მომატებული რისკი ( HR: 1.11; 99% CI: 1.01, 1.23) (ინსიდენსით 6.33 შემთხვევა ყოველ 100 პაციენტზე წელიწადში; შედარებით 5.64 შემთხვევასთან ყოველ 100 პაციენტზე წელიწადში).

ავასტინის სხვადასხვაგვარი და

<p>სისტემური მოვლენები (აღწერილი არასათანადო ინტრავეიტრეალური გამოყენებისას)</p>	<p>არავალიდირებული შერევისის მეთოდების<sup>5</sup>, ასევე შენახვის და არასათანადო გამოყენების გამო, ბევრ პაციენტში აღწერილი იქნა სერიოზული თვალისმიერი გვერდითი ეფექტები (ინფექციური ენდოფთალმიტისა და თვალის სხვა ანთებითი მდგომარეობების ჩათვლით).</p> <p>ობსერვაციული მონაცემთა ბაზის კვლევამ<sup>1</sup> რომელიც ადარებდა ავასტინის არასათანადო ინტრავეიტრეალურ და სათანადო გამოყენებას პაციენტებში ასაკობრივი სველი მაკულური დეგენერაციით აჩვენა, რომ ავასტინის გამოყენებასთან ასოცირებულია ჰემორაგიული ინსულტის განვითარების გაზრდილი რისკი (HR: 1.57; 99% CI: 1.04, 2.37) (ინსიდენსით 0.41 შემთხვევა ყოველპაციენტზე წელიწადში 100; შედარებით 0.26 შემთხვევასთან ყოველ 100 პაციენტზე წელიწადში) და საერთო სიკვდილობის გაზრდილი რისკი (HR: 1.11; 99% CI: 1.01, 1.23) (ინსიდენსით 6.03 შემთხვევა ყოველ 100 პაციენტზე წელიწადში ; შედარებით 5.51 შემთხვევასთან ყოველ 100 პაციენტზე წელიწადში). სხვა ობსერვაციულმა კვლევამ მსგავსი შედეგები აჩვენა ნებისმიერი მიზეზით გამოწვეული სიკვდილობის თვალსაზრისით<sup>2</sup>.</p> <p>რანდომიზებულმა კონტროლირებულმა კვლევებმა, რომლებსიც ხდებოდა პაციენტებსი ასაკობრივი სველი მაკულური დეგენერაციით ავასტინის სატანადო და არასატანადო გამოყენების შედარება<sup>3</sup> აჩვენეს, რომ ავასტინის მოხმარებასთან ასოცირებულია სერიოზული სისტემური არასასურველი მოვლენები, რომელთაგან უმრავლესობა მოითხოვს პაციენტის ჰოსპიტალიზაციას (RR 1.29; 95% CI: 1.01, 1.66) (ინსიდენსი 24.1%; შედარებით 19.0%-თან).</p>
--	---

\*სადაც დაზუსტებულია, სიხშირე მიღებული იქნა კლინიკური კვლევების მონაცემებიდან.

<sup>1</sup> Gower et al. Adverse Event Rates Following Intravitreal Injection of Avastin or Lucentis for Treating Age-Related Macular Degeneration ARVO 2011, Poster 6644, data on file

<sup>2</sup> Curtis LH, et al. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 2010;128(10):1273-1279

<sup>3</sup> CATT Research Group, Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. 10.1056/NEJMoa1102673

<sup>4</sup> ერთ შემთხვევაში აღწერილია ინფექციის გავრცელება თვალის გარეთ, რამაც გამოიწვია

მენინგოენცეფალიტი

<sup>5</sup> თვალის სერიოზული ანთების კლასტერის ჩათვლით, რამაც გამოიწვია სიბრმავე

კიბოსსაწინააღმდეგო ქიმიოთერაპიული ინტრავენური საშუალებების არასათანადო გამოყენების შემდეგ.

## 2.7. გადაჭარბებული დოზა

ყველაზე მაღალი დოზა, რომელიც გამოცდილი იქნა ადამიანებზე (20მგ/კგ სხეულის მასაზე 2 კვირაში ერთხელ, ინტრავენულად), იყო ასოცირებული მწვავე თავის ტკივილთან რამდენიმე პაციენტში.

## 3. ფარმაკოლოგიური თვისებები და ეფექტები

### 3.1. ფარმაკოდინამიური თვისებები

#### 3.1.1. მოქმედების მექანიზმები

ავასტინი (ბევაციზუმაბი) ეს არის ჰუმანიზებული რეკომბინანტული მონოკლონური ანტისხეული, რომელიც შერჩევითად უკავშირდება და ანეიტრალებს ადამიანის ვასკულარული ენდოთელური ზრდის ფაქტორის (VEGF) ბიოლოგიურ აქტივობას. ბევაციზუმაბი შეიცავს ადამიანის ჩარჩო რეგიონებს თავის ჰუმანიზებული ანტისხეულის კომპლენეტურად განმსაზღვრელი რეგიონებით, რომელიც უკავშირდება VEGF-ს. ბევაციზუმაბი მზადდება რეკომბინანტული დნმ-ის ტექნოლოგიით ჩინური ზღვის გოჭის საკვერცხის ძუძუმწოვარი უჯრედების ექსპრესიის სისტემაში, სადაც მედია შეიცავს ანტიბიოტიკ გენტამიცინს. პურიფიკაციის პროცესი შეიცავს ვირუსის იდენტიფიკაციის და განადგურების სპეციფიკურ საფეხურებს. საბოლოო პროდუქტში გენტამიცინის დეტექცია ხდება 0.35 პპმ-ზე. ბევაციზუმაბი შედგება 214 ამინომჟავისგან, მოლეკულური წონა დაახლოებით 149 000 დალტონია.

ავასტინი თრგუნავს VEGF -ს შეკავშირებას მის რეცეპტორებთან Flt-1 და KDR, ენდოთელური უჯრედების ზედაპირზე. VEGF ბიოლოგიური

აქტივობის ნეიტრალიზაცია აქვეითებს სიმსივნის ვასკულარიზაციას და, შესაქამისად, სიმსივნის ზრდას. ბევაციზუმაბის ან თაგვის ანტისხეულის შეყვანას სიმსივნის ქსენოტრანსპლანტატურ მოდელებში უბეწვო თაგვებში თან ახლდა ძლიერი სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტივობა ადამიანის სიმსივნეების მიმართ, მათ შორის კოლინჯის, ძუძუს, პანკრეასის და პროსტატის. მეტასტაზირებადი დაავადების პროგრესირების დათრგუნა და ვასკულარული შეღწევადობის შემცირდა.

## კლინიკური/ეფექტურობის კვლევები

### *სწორი ნაწლავისა და კოლინჯის მეტასტაზური სიმსივნე (mCRC)*

ავასტინის რეკომენდებული დოზის (5მგ/კგ სხეულის მასაზე ორ კვირაში ერთხელ) უსაფრთხოება და ეფექტურობა სწორი ნაწლავისა და კოლინჯის მეტასტაზური კარცინომის დროს იქნა შესწავლილი სამ რანდომიზებულ, აქტიურად-კონტროლებად კლინიკურ კვლევაში ფტოროპირიმინდინზე დამყარებული პირველი ხაზის ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში. ავასტინი კომბინირებული იქნა ქიმიოთერაპიულ რეჟიმთან:

- AVF2107გ: ყოველკვირეული ციკლი ირინოტეკანი/ბოლუსი 5 – ფტოროურაცილი/ლეიკოვორინი (IFL მკურნალობა) ყოველი 6 კვირიანი ციკლის 4 კვირის განმავლობაში
- AVF0780გ: ბოლუსი 5- ფტოროურაცილი/ლეიკოვორინი (5-FU/LV) კომბინაციაში ყოველი 8 კვირიანი ციკლის 6 კვირის განმავლობაში (როზველ პარკის კურსი).
- AVF2192გ: ბოლუსი 5- ფტოროურაცილი/ლეიკოვორინი (5-FU/LV) კომბინაციაში ყოველი 8 კვირიანი ციკლის 6 კვირის განმავლობაში (როზველ პარკის რეჟიმი) პაციენტებში, რომლებიც არ იყვნენ ირინოტეკანით პირველი რიგის მკურნალობისათვის ოპტიმალური კანდიდატები

ორი დამატებითი კვლევა ჩატარდა მეტასტაზური სწორი ნაწლავისა და კოლინჯის კარცინომის პირველ (NO16966) და მეორე ხაზში (E3200) სამკურნალოდ, ავასტინის მიღება ხდებოდა დოზირების შემდეგი კურსით, კომბინაციაში FOLFOX-4 (5FU/LV/ოქსალიპლატინი) და XELOX (კაპეციტაბინი/ოქსალიპლატინი):

- NO16966: ავასტინი 7.5მგ/კგ სხეულის მასაზე ყოველ 3 კვირაში ორალურ კაპეციტაბინთან და ინტრავენულ ოქსალიპლატინთან (XELOX) კომბინაციაში ან ავასტინის 5მგ/კგ ყოველ 2 კვირაში

ლეიკოვორინს პლუს 5-ფტოროურაცილის ბოლუსის კომბინაციაში, რომელსაც მოსდევს 5-ფტოროურაცილის ინფუზია, ინტრავენურ ოქსალიპლატინთან (FOLFOC-4).

- E3200: ავასტინი 10მგ/კგ სხეულის მასაზე ყოველ 2 კვირაში, ლეიკოვორინთან და 5-ფტოროურაცილის ბოლუსთან კომბინაციაში, რასაც მოსდევს 5-ფტოროურაცილის ინფუზია ინტრავენურ ოქსალიპლატინთან (FOLFO-4) კომბინაციაში.

### **AVF2107გ**

ეს იყო III ფაზის რანდომიზებული, ორმაგი ბრმა, აქტიურად კონტროლირებადი კლინიკური კვლევა, რომელიც აფასებდა ავასტინს IFL-თან კომბინაციაში, როგორც პირველი ხაზის თერაპიის საშუალებას სწორი ნაწლავის ან კოლონჯის მეტასტაზური კარცინომის სამკურნალოდ. 813 პაციენტი იყო რანდომიზებული რათა მიეღოთ IFL + პლაცებო (ჯგუფი 1) ან IFL + ავასტინი (5მგ/კგ ყოველ 2 კვირაში, ჯგუფი 2). მესამე ჯგუფი რომელიც შედგებოდა 110 პაციენტისგან იღებდა ბოლუს 5-FU/LV + ავასტინს (ჯგუფი 3). პაციენტების ჩართვა მესამე ჯგუფში შეწყდა პროტოკოლით გათვალისწინებული პროცედურების შესაბამისად, როგორც კი დადასტურდა ავასტინი + I რეჟიმის უსაფრთხოება და მიხნეულ იქნა მისაღებად.

ეფექტურობის პირველადი პარამეტრი იყო საერთო გადარჩენადობა. ავასტინის დამატებამ IFL-თან სტატისტიკურად სარწმუნოდ გაზრდა საერთო გადარჩენადობის, პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობისა და საერთო პასუხის სიხშირის მაჩვენებელი (იხ. ცხრილი 3 დეტალებისთვის). ავასტინის კლინიკური ეფექტურობა გადარჩენადობის თვალსაზრისით აღინიშნა წინასწარ განსაზღვრულ პაციენტების ქვეჯგუფებში, მათ შორის ჯგუფები ასაკის, სქესის, შრომისუნარიანობის სტატუსის, პირველადი სიმსივნის ლოკალიზაციის, პროცესში ჩართული ორგანოების რაოდენობის და მეტასტაზირებადი დაავადების ხანგრძლივობის მიხედვით

### **ცხრილი 3 AVF2107გ კვლევის ეფექტურობის შედეგები**



	<b>AVF2107g</b>	
	ჯგუფი 1 IFL + პლაცებო	ჯგუფი 2 IFL + ავასტინ <sup>a</sup>
პაციენტთა რიცხვი	411	402
<u>საერთო გადარჩენადობა</u>		
მედიანა (თვეებში)	15.6	20.3
95% სანდოობის ინტერვალი	14.29 – 16.99	18.46 – 24.18
რისკის კოეფიციენტი <sup>b</sup>	0.660 (p-მაჩვენებელი = 0.00004)	
<u>მეორადი გამოსავალი: პროგრესიის გარეშე გადარჩენადობა</u>		
მედიანა (თვეებში)	6.2	10.6
რისკის კოეფიციენტი <sup>b</sup>	0.54 (p- მაჩვენებელი < 0.00001)	
საერთო პასუხის სიხშირე	34.8%	44.8%
	(p- მაჩვენებელი = 0.0036)	
a 5 მგ/კგ ყოველ 2 კვირაში		
b საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით		

110 პაციენტში, რანდომიზებულ მე-3 ჯგუფში (5- / V + ავასტინი) პაციენტების ჩართვის შეწყვეტამდე, საშუალო საერთო გადარჩენადობა იყო 18.3 თვე, და საშუალო პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა იყო 8.8 თვე.

### **AVF2192გ**

ეს იყო II ფაზის რანდომიზებული, ორმაგი ბრმა, აქტიურად კონტროლირებადი კლინიკური კვლევა რომელშიც შესწავლილი იქნა ავასტინი 5-FU/ლეუკოვორინთან კომბინაციაში როგორც პირველი ხაზის სამკურნალო საშუალება კოლინჯისა და სწორი ნაწლავის მეტასტაზური კიბოს სამკურნალოდ იმ პაციენტებში, ვინც არ იყო ოპტიმალური კანდიდატი პირველადი მკურნალობისთვის ირინოტეკანით. 105 პაციენტი იყო რანდომიზებული 5-FU/LV+პლაცებო ჯგუფისთვის და 104 პაციენტი იყო რანდომიზებული 5-FU/LV ავასტინისთვის (5მგ/კგ ყოველ ორ კვირაში). მკურნალობა გრძელდებოდა დაავადების პროგრესირებამდე.

ავასტინის 5 მგ/კგ ყოველ ორ კვირაში დამატება 5-FU/LV რეჟიმზე აისახა ობიექტური პასუხისა და სიცოცხლის ხანგრძლივობა პროგრესირების ნიშნების გარეშე მომატებაში, აგრეთვე აღინიშნა სიცოცხლის ხანგრძლივობის მომატების ტენდენცია მხოლოდ 5-FU/LV რეჟიმთან შედარებით.

### **NO16966**

ეს იყო III ფაზის რანდომიზებული, ორმაგი ბრმა (ბევაციზუმაბის), კლინიკური კვლევა რომელშიც შეისწავლებოდა 7.5 მგ/კგ ავასტინი ორალურ კოპაციტაბინთან და ინტრავენურ ოქსალიპლატინთან კომბინაციაში (XELOX), რომლის მიღებაც ხდებოდა 3 კვირიანი ციკლით; ან 5მგ/კგ ავასტინი ლეიკოვორინთან კომბინაციაში ბოლუს 5-ფტუროურაცილთან, რომელსაც მოსდევდა 5-ფტუროურაცილის ინფუზია, ინტრავენული ოქსალიპლატინთან (FOLFOX-4), მიღება ხდებოდა 2 კვირიანი ციკლით. კვლევა შედგებოდა ორი ნაწილისგან: საწყისი არა ბრმა (ნაწილი I) სადაც პაციენტები იყვნენ რანდომიზებული ორ განსხვავებულ სამკურნალო ჯგუფში (XELOX და FOLFOX-4) და შემდგომი 2x2 ფაქტორიალური ნაწილი (ნაწილი II) სადაც პაციენტები იყვნენ რანდომიზებულნი ოთხ სამკურნალო ჯგუფში (XELOX + პლაცებო, FOLFOX-4 + პლაცებო, XELOX + ავასტინი, FOLFOX-4 + ავასტინი). კვლევის II ნაწილი, ავასტინთან მიმართებაში იყო ორმაგი ბრმა. დაახლოებით 350 პაციენტი იყო რანდომიზებული ოთხივე საკვლევ ჯგუფში კვლევის II ნაწილში.

**ცხრილი 4 მკურნალობის კურსი კვლევაში N016966 (mCRC)**

	მკურნალობა	საწყისი დოზა	განრიგი
FOLFOX-4 ან FOLFOX-4 + ავასტინი	ოქსალიპლატინი	85 მგ/მ <sup>2</sup> ი.ვ. 2 სთ	ოქსალიპლატინი 1 დღეს ლეიკოვორინი 1 და 2 დღეს 5-ფლუოროურაცილის ი.ვ. ბოლუს/ინფუზია, 1 და 2 დღეს
	ლეიკოვორინი	200 მგ/მ <sup>2</sup> ი.ვ. 2 სთ	
	5-ფტორურაცილი	400 მგ/მ <sup>2</sup> ი.ვ. ბოლუს, 600 მგ/ მ <sup>2</sup> ი.ვ. 22 სთ	
	პლაცებო ან ავასტინი	5 მგ/კგ ი.ვ. 30-90 წთ	1 დღე, FOLFOX-4-მდე, ყოველ 2 კვირაში
XELOX ან XELOX+ ავასტინი	ოქსალიპლატინი	130 მგ/მ <sup>2</sup> ი.ვ.2 სთ	ოქსალიპლატინი 1 დღეს კაპეციტაბინი ორალური ფორმით 2 კვირის მანძილზე (რომელსაც მოხდევს მკურნალობის 1 კვირა)
	კაპეციტაბინი	1000 მგ/მ <sup>2</sup> ორალური მიღება	
	პლაცებო ან ავასტინი	7.5 მგ/კგ ი.ვ. 30-90 წთ	
5-ფტორურაცილი ინტრავენული ბოლუს ინფუზია ლეიკოვორინის შემდგომ			

ეფექტურობის პირველადი პარამეტრი კვლევებში იყო პროგრესიის გარეშე გადარჩენადობის ხანგრძლივობა. ამ კვლევის პირველადი მიზნები იყო ეჩვენებინათ რომ XELOX რეჟიმი არ ჩამორჩებოდა ეფექტურობით FOLFOX-4-ს და რომ ავასტინის კომბინაცია როგორც FOLFOX-4-თან ასევე XELOX ქიმიოთერაპიულ რეჟიმებთან ზრდიდა ეფექტურობის მაჩვენებლებს მხოლოდ ქიმიოთერაპიასთან შედარებით. ორივე თანა-პირველადი მიზანი მიღწეული იქნა:

- i. XELOX-ის შემცველი ჯგუფის არამავნებლობა შედარებით FOLFOX-4 შემცველი ჯგუფისა საერთო შედარებაში იყო ნაჩვენები პროგრესიის გარეშე გადარჩენის პირობებითა და საერთო გადარჩენით პროტოკოლით გათვალისწინებულ პოპულაციაში.
- ii. უკეთესობა ავასტინის შემცველ ჯგუფში მხოლოდ ქიმიოთერაპიის ჯგუფთან შედარებით მთლიანი შედარებისას იყო ნაჩვენები პროგრესიის გარეშე გადარჩენის პირობებით ITT პოპულაციაში (ცხრილი 5).

მეორადი PFS ანალიზები, რომელიც შესწავლილ იქნა დამოუკიდებელ ექსპერტთა მიერ (IRC) და მკურნალობაზე დამოკიდებული პასუხის შეფასება, ადასტურებს მნიშვნელოვნად უპირატეს კლინიკურ სარგებელს

იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ავასტინს (ქვეჯგუფის ანალიზები ნაჩვენებია ცხრილში 5), და შესაბამისობაშია სტატისტიკურად სარწმუნო სარგებელთან, რომელიც აღნიშნული იქნა შეჯამებული დასკვნების საფუძველზე.

**ცხრილი 5 ეფექტურობის მნიშვნელოვანი შედეგები უპირატესობის ანალიზისთვის (ITT პოპულაცია, კვლევა NO16966)**

გამოსავალი (თვეებში)	FOLFOX-4 ან XELOX  + პლაცებო (n=701)	FOLFOX-4 ან XELOX  + ბევაციზუმაბი (n=699)	P მნიშვნელობა
კვლევის პირველადი მიზანი			
პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობის მედიანა PFS**	8.0	9.4	0.0023
რისკის კოეფიციენტი (97.5% CI) <sup>a</sup>	0.83 (0.72–0.95)		
კვლევის მეორადი მიზანი			
პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობის მედიანა PFS (მკურნალობაზე)**	7.9	10.4	<0.0001
რისკის კოეფიციენტი (97.5% CI)	0.63 (0.52-0.75)		
პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობის მედიანა PFS (დამოუკიდებელი განხილვა)**	8.5	11.0	<0.0001
რისკი კოეფიციენტი (97.5% CI)	0.70 (0.58-0.83)		
საერთო პასუხის სიხშირე (კვლევის შეფასება)**	49.2%,	46.5%	
საერთო პასუხის სიხშირე (დამოუკიდებელი განხილვა)**	37.5%	37.5%	
საშუალო გადარჩენადობის	19.9	21.2	0.0769

მედიანა*			
რისკის კოეფიციენტი (97.5% CI)	0.89 (0.76-1.03)		

\*საერთო გადარჩენადობის ანალიზის კლინიკური შეწყვეტის წერტილი 31 იანვარი 2007

\*\*პირველადი ანალიზი კლინიკური შეწყვეტის წერტილი 31 იანვარი 2006

<sup>a</sup> შედარებითი საკონტროლო ჯგუფი

### ECOG E3200

ეს იყო III ფაზის რანდომიზებული, აქტიურად კონტროლირებადი ღია კვლევა რომელიც სწავლობდა 10მგ/კგ ავასტინის კომბინაციას ლეიკოვინთან 5-ფტუროურაცილის ბოლუსთან და შემდეგ საინფუზიო 5 ფტუროურაცილის ივოქსალიპლატინთან (FOLFOX4), რომლის მიღებაც ხდებოდა 2 კვირიანი გრაფიკით პაციენტებში ადრე ნამკურნალები კოლინჯისა და სწორი ნაწლავის შორს წასული კიბოთი, (მკურნალობის II ხაზი). ქიმიოთერაპიის ჯგუფებში, FOLFOX-4 კურსი გამოიყენებოდა იმავე დოზებით და გრაფიკით რაც ნაჩვენებია ცხრილში 4 NO16966 კვლევისათვის

კვლევის ეფექტურობის პირველადი პარამეტრი იყო საერთო გადარჩენადობა, რომელიც განისაზღვრა როგორც დრო რანდომიზაციიდან სიკვდილამდე ნებისმიერი მიზეზის გამო. 829 პაციენტი იქნა რანდომიზებული (292 FOLFOX-4, 293 ავასტინი + FOLFOX-4 და 244 ავასტინის მონოთერაპია). ავასტინის დამატებამ FOLFOX-4-ზე სტატისტიკურად სარწმუნოდ გაზარდა გადარჩენადობის მაჩვენებლის გახანგრძლივება. ასევე იქნა აღნიშნული სტატისტიკურად სარწმუნო გაუმჯობესება პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობისა და ობიექტური პასუხის სიხშირის დონეში (იხ. ცხრილი 6).

### ცხრილი 6 E3200 კვლევის ეფექტურობის შედეგები

	<b>E3200</b>	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + ავასტინი <sup>a</sup>
პაციენტების რიცხვი	292	293
<u>საერთო გადარჩენადობა</u>		
მედიანა (თვეებში)	10.8	13.0
95% სანდოობის ინტერვალი	10.12 – 11.86	12.09 – 14.03
რისკის კოეფიციენტი <sup>b</sup>	0.751 (p-მაჩვენებელი = 0.0012)	
<u>პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა</u>		
მედიანა (თვეებში)	4.5	7.5
რისკის კოეფიციენტი	0.518 (p- მაჩვენებელი < 0.0001)	
<u>ობიექტური პასუხის სიხშირე</u>		
	8.6 %	22.2 %
	(p- მაჩვენებელი < 0.0001)	

a 10 მგ/კგ ყოველ 2 კვირაში

b შედარებით საკონტროლო ჯგუფთან

მნიშვნელოვანი სხვაობა არ ყოფილა აღნიშნული საერთო გადარჩენადობის ხანგრძლივობაში იმ პაციენტებს შორის რომლებიც იღებდნენ ავასტინის მონოთერაპიას შედარებით იმ პაციენტებთან რომლებიც იღებდნენ მკურნალობას FOLFOX-4-ით. პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა და ობიექტური პასუხის სიხშირე ავასტინის მონოთერაპიის ჯგუფში იყო შედარებით ნაკლები ვიდრე FOLFOX-4-ის ჯგუფში.

**ლოკალურად მორეციდივე ან მეტასტაზური ძუძუს კიბო (mBC)**

**ECOG E2100**

E2100 იყო ღია, რანდომიზებული, აქტიურად კონტროლირებადი, მულტიცენტრული კლინიკური კვლევა რომელიც შეისწავლიდა ავასტინის პაკლიტაქსელთან კომბინაციაში ლოკალურად მორეციდივე ან მეტასტაზური ძუძუს კიბოსთვის ადრე არა ნამკურნალებ პაციენტებში. კვლავამდე მიღებული ჰორმონალური თერაპია მეტასტაზური ავადმყოფობებისთვის იყო დაშვებული. ტაქსანის დამხმარე თერაპია იყო დაშვებული მხოლოდ იმ შემთხვევაში თუ მისი დასრულება მოხდა კვლევაში ჩართვამდე მინიმუმ 12 თვით ადრე.

პაციენტები იყვნენ რანდომიზებულნი მხოლოდ პაქსილატელისთვის (90მგ/მ<sup>2</sup> ინტრავენულად 1 საათის მანძილზე ერთხელ კვირაში 4-დან 3 კვირის

მანძილზე) ან ავასტინთან კომბინაციაში (10მგ/კგ ინტრავენული ინფუზიის გზით ყოველ ორ კვირაში). პაციენტებს უნდა გაეგრძელებინათ მათთვის დანიშნული მკურნალობა ავადმყოფობის პროგრესირებამდე. იმ შემთხვევებში, როდესაც პაციენტებმა ნაადრევად შეწყვიტეს ქიმიოთერაპია, ავასტინით, როგორც ცალკე ნივთიერებით მკურნალობა გაგრძელდა ავადმყოფობის პროგრესირებამდე. კვლევის პირველად სამიზნეს წარმოადგენდა გადარჩენადობა პროგრესირების გარეშე (PFS), შესწავლილი მკვლევარების მიერ. დამატებით, პირველადი გამოსავლის დამოუკიდებელი განხილვაც იქნა ჩატარებული.

722 პაციენტიდან კვლევაში, პაციენტთა უმრავლესობას (90%) ჰქონდა HER2-უარყოფითი დაავადება. პაციენტთა მცირე რიცხვს ჰქონდა HER-2 რეცეპტორის სტატუსი რომელიც იყო ან უცნობი (8%) ან დადებითი (2%). პაციენტებს, HER2-დადებითი სტატუსით ან ჰქონდათ მანამდე მიღებული მკურნალობა ტრასტუზუმაბით ან იყვნენ ჩათვლილნი როგორც შეუსაბამო ტრასტუზუმაბით მკურნალობისთვის. უმრავლესობას (65%) პაციენტებისას ჰქონდათ მიღებული დამხმარე ქიმიოთერაპია მათ შორის 19%-ს ჰქონდა მიღებული ტაქსანი და 49%-ს ანთრაციკლინი. პაციენტთა მახასიათებლები იყო მსგავსი შესასწავლ ჯგუფებში.

ამ კვლევის შედეგები მოცემულია ცხრილში 7.

**ცხრილი 7 E2100 კვლევის ეფექტურობის შედეგები: შესაფერისი პაციენტები**

<b>პროგრესიის გარეშე გადარჩენა</b>				
	მკვლევარის შეფასება*		IRF შეფასება	
	პაკლიტაქსელი ო (n=354)	პაკლიტაქსელი/ავასტინი (n=368)	პაკლიტაქსელი (n=354)	პაკლიტაქსელი/ავასტინი (n=368)
პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობის მედიანა PFS (თვეებში)	5.8	11.4	5.8	11.3
რისკის კოეფიციენტი (95% CI)	0.421 (0.343 ; 0.516)		0.483 (0.385 ; 0.607)	
p-მაჩვენებელი	<0.0001		<0.0001	
პასუხის სიხშირე (პაციენტებში გაზომვადი დაავადებით)				
	მკვლევარის შეფასება		IRF შეფასება	
	პაკლიტაქსელი ო (n=273)	პაკლიტაქსელი/ავასტინი (n=252)	პაკლიტაქსელი (n=243)	პაკლიტაქსელი/ავასტინი (n=229)
% pts ობიექტური პასუხის სიხშირე	23.4	48.0	22.2	49.8
p-მაჩვენებელი	<0.0001		<0.0001	

--	--	--

**\*პირველადი ანალიზი**

საერთო გადარჩენადობა		
	პაკლიტაქსელი (n=354)	პაკლიტაქსელი/ავასტინი (n=368)
საერთო გადარჩენადობის მედიანა OS (თვეებში)	24.8	26.5
რისკის კოეფიციენტი (95% CI)	0.869 (0.722 ; 1.046)	
p-მჩვენებელი	0.1374	

**BO17708**

BO17708 იყო რანდომიზებული, ორმაგი ბრმა, პლაცებოთი კონტროლირებადი, მულტიცენტრული (III ფაზა) კვლევა რომელიც შესწავლიდა ავასტინის ეფექტურობას დოცეტაქსელთან კომბინაციაში და ადარებდა დოცეტაქსელის და პლაცებოს ჯგუფს, მეტასტაზური ან ლოკალურად მორეციდივე ძუძუს კიბოთი. მანმადე არა ნამკურნალები HER2-ნეგატიური სტატუსის მქონე პაციენტებში, ,

პაციენტები იყვნენ რანდომიზებულნი 1:1 თანაფარდობით შემდეგი მკურნალობისთვის:

- პლაცებო + დოცეტაქსელი 100მგ/მ2 ყოველ 3 კვირაში
- ავასტინი 7.5 მგ/კგ + დოცეტაქსელი 100მგ/მ2 ყოველ 3 კვირაში
- ავასტინი 15მგ/კგ + დოცეტაქსელი 100მგ/მ2 ყოველ 3 კვირაში.

დოცეტაქსელით მკურნალობა იყო შეზღუდული მაქსიმუმ 9 ციკლით, როდესაც ავასტინი ან პლაცებო გრძელდებოდა სანამ მოხდებოდა ავადმყოფობის პროგრესირება/სიკვდილი ან მიუღებელი ტოქსიურობა. პაციენტები და დაავადების მახასიათებლები იყო ერთგვაროვანი სამივე ჯგუფში.

ავადმყოფობის დოკუმენტირებულ პროგრესირებაზე, პაციენტებს სამივე სამკურნალო ჯგუფიდან შეეძლოთ შესულიყვნენ კვლევის შემდგომ სამკურნალო ფაზაში რომლის დროსაც მათ მიეცემოდათ ავასტინი მეორეადი თერაპიების ფართო არჩევანთან ერთად.

კვლევის პირველად მიზანი იყო პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა (PFS), შეფასებული მკვლევარების მიერ. ეფექტურობის გამოსავლისთვის ორი შედარება ჩატარდა:



- ავასტინი 7.5მგ/კგ + დოცეტაქსელი 100მგ/კგ ყოველ 3 კვირაში შედარებით პლაცებო + დოცეტაქსელი 100მგ/მ2 ყოველ 3 კვირაში
- ავასტინი 15მგ/კგ + დოცეტაქსელი 100მგ/მ2 ყოველ 3 კვირაში შედარებით პლაცებო + დოცეტაქსელი 100მგ/მ2 ყოველ 3 კვირაში

ამ კვლევის შედეგები მოცემულია ცხრილში 8. პროგრესიის გარეშე გადარჩენადობისთვის და პასუხის სისშირისათვის ეს მოიცავს შედეგებს წინასწარ განსაზღვრული საბოლოო ანალიზიდან და შედეგებს ამხსნელი (განახლებული) ანალიზიდან რომელიც ჩატარდა იმავე დროს როდესაც წინასწარ განსაზღვრული საბოლოო OS ანალიზი რომელიც მოიცავდა დამატებით 18 თვეს გადასახედად. საერთო გადარჩენადობის შედეგები, რომელიც მოცემულია, არის წინასწარ განსაზღვრული ანალიზიდან OS-თვის. ამ დროისათვის პაციენტების დაახლოებით 45% ყველა სამკურნალო ჯგუფში იყო გარდაცვლილი.

განახლებული ანალიზი აჩვენებს:

- ავასტინი 15მგ/კგ q 3 კვირა + დოცეტაქსელი არის სტაბილურად ასოცირებული უკეთეს პირველად და მეორად ეფექტურობის შედეგებთან მსგავსი უსაფრთხოებით როგორც ავასტინი 7.5მგ/კგ q 3 კვირა + დოცეტაქსელი
- ავასტინი 7.5მგ/კგ q 3 კვირა + დოცეტაქსელი არ არის უპირატესი ვიდრე საკონტროლო PFS და პასუხის სისშირის თვალსაზრისით.

შესაბამისად, 15მგ/კგ q 3 კვირის არის რეკომენდებული დოზა მეტასტაზური BC დაავადების მქონე პაციენტების სამკურნალოდ (იხ. თავი 2.2 დოზირება და მიღების წესები).

**ცხრილი 8 ეფექტურობის შედეგები კვლებისთვის BO17708**

პროგრესიის გარეშე გადარჩენა			
	დოცეტაქსელი + პლაცებო q 3 კვირა (n=241)	დოცეტაქსელი + ავასტინი 7.5 მგ/კგ q 3 კვირა (n=248)	დოცეტაქსელი + ავასტინი 15 მგ/კგ q 3 კვირა (n=247)
პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობის მედიანა PFS (თვეები)	8.0 [8.2]	8.7 [9.0]	8.8 [10.1]
[განახლებული			

ანალიზი			
რისკის კოეფიციენტი შედარებით პლაცებოს ჯგუფთან (95% CI) [განახლებული ანალიზი]		0.79 (0.63–0.98)  [0.86] [0.72;1.04]	0.72 (0.57–0.90)  [0.77] [0.64;0.93]
P მანვენებელი (ლოგარითმული რეიტინგის ტესტი) vs პლაცებოს ჯგუფი [საკვლევი p მანვენებელი განახლებულ ანალიზში]		0.0318 [0.1163]	0.0099 [0.0061]
პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა (მგრძობელობის ანალიზი) *			
	დოცეტაქსელი + პლაცებო q 3 კვირა (n=241)	დოცეტაქსელი + ავასტინი 7.5 მგ/კგ q 3 კვირა (n=248)	დოცეტაქსელი + ავასტინი 15 მგ/კგ q 3 კვირა (n=247)
პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობის მედიანა PFS (თვეები) [განახლებული ანალიზი]	8.0 [8.1]	8.7 [9.0]	8.8 [10.0]
რისკის კოეფიციენტი შედარებით პლაცებოს ჯგუფთან (95% CI) [განახლებული ანალიზი]		0.69 (0.54–0.89)  [0.80] [0.65; 1.00]	0.61 (0.48–0.78)  [0.67] [0.54; 0.83]
P მანვენებელი (ლოგარითმული რეიტინგის ტესტი) შედარებით პლაცებოს ჯგუფთან [ახსნადი p მანვენებელი განახლებული ანალიზიდან]		0.0035 [0.0450]	0.0001 [0.0002]
პასუხის სისშირე (გაზომვადი დაავადების მქონე პაციენტებისთვის )			
	დოცეტაქსელი	დოცეტაქსელი	დოცეტაქსელი +

	+ პლაცებო q 3 კვირა (n=207)	+ ავასტინი 7.5 მგ/კგ q 3 კვირა (n=201)	ავასტინი 15 მგ/კგ q 3 კვირა (n=206)
% pts ობიექტური პასუხით	44.4	55.2	63.1
[განახლებული ანალიზი]	[46.4]	[55.2]	[64.1]
p- მაჩვენებელი შედარებით პლაცებოს ჯგუფთან		0.0295 [0.0739]	0.0001 [0.0003]
[ახსნადი p მაჩვენებელი განახლებული ანალიზებიდან]			
საერთო გადარჩენადობა			
	დოცეტაქსელი + პლაცებო q 3 კვირა (n=241)	დოცეტაქსელი + ავასტინი 7.5 მგ/კგ q 3 კვირა (n=248)	დოცეტაქსელი + ავასტინი 15 მგ/კგ q 3 კვირა (n=247)
საერთო გადარჩენადობის მედიანა OS (თვეებში)	31.9	30.8	30.2
რისკის კოეფიციენტი (95% CI)		1.05 (0.81;1.36)	1.03 (0.79;1.33)
p-მნიშვნელობა		0.7198	0.8528

\* სტრატეგიკული ანალიზი, რომელიც მოიცავს ყველა პროგრესირებისა და სიკვდილის შემთხვევას, გარდა იმ შემთხვევებისა, რომლებიც იყვნენ არაპროტოკოლურ (NPT) მკურნალობაზე, დაწყებული იქნა დოკუმენტირებულ პროგრესირებამდე - ეს პაციენტები კიბოს ბოლო კვლევიდან NPT დაწყებამდე იყვნენ შეფასებული.

**ადგილობრივად გავრცელებული, მეტასტაზური ან მორეციდივე არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო (NSCLC)**

კვლევებში E4599 და BO17704 შესწავლილ იქნა ავასტინის უსაფრთხოება და ეფექტურობა პლატინის შემცველ ქემოთერაპიასთან კომბინაციაში ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი, არასქვამოზური კიბოს (NSCLC) პირველი ხაზის მკურნალობისთვის.

E4599 იყო ღია, რანდომიზებული, აქტიურად კონტროლირებადი, მულტიცენტრული კლინიკური კვლევა, რომელიც აფასებდა ავასტინს როგორც პირველი ხაზის სამკურნალო საშუალებას პაციენტებში, ადგილობრივად გავრცელებული, მეტასტაზური ან მორეციდივე არაწვრილ უჯრედოვანი, არასქვამოზური ფილტვის კიბოთი (NSCLC)

პაციენტები იყვნენ რანდომიზებულნი პლატინის შემცველი ქიმიოთერაპიის ჯგუფში (პაქსილატელი 200მგ/მ<sup>2</sup> და კარბოპლატინი AUC=6.0, ორივე ი.ვ. ინფუზიის სახით) (PC) 3 კვირიანი ციკლის ყოველი პირველი დღე, არაუმეტეს 6 ციკლისა ან PC ავასტინთან კომბინაციაში დოზით 15მგ/კგ ი.ვ. ინფუზიის გზით 3 კვირიანი ციკლის ყოველი პირველი დღე. კარბოპლატინ/პაკლიტაქსელის ქიმიოთერაპიის ექვსი ციკლის დასრულების შემდეგ ან ქიმიოთერაპიის ნაადრევი დასრულებისას, პაციენტები ავასტინი + კარბოპლატინ/პაკლიტაქსელის ჯგუფიდან აგრძელებდნენ ავასტინის მიღებას მონოთერაპიის სახით ყოველ სამ კვირაში ავადმყოფობის პროგრესირებამდე. 878 პაციანტი იყო რანდომიზებული ორ ჯგუფში.

კვლევის დროს, იმ პაციენტებისგან რომლებმაც მიიღეს საცდელი მკურნალობა, 32.2%-მა (136/422) მიიღო ავასტინის 7-12 ინფუზია და 21.1%-მა (89/422) პაციენტებისა მიიღო ავასტინის 13 ან მეტი ინფუზია.

კვლევის პირველადი მიზანი იყო გადარჩენადობის ხანგრძლივობა. შედეგები მოცემულია ცხრილში 11.

**ცხრილი 11 E4599 კვლევის ეფექტურობის შედეგები**

	ჯგუფი 1 კარბოპლატინი/პაქსილატელი	ჯგუფი 2 კარბოპლატინი/პაქსილატელი + ავასტინი 15 მგ/კგ q 3 კვირა
პაციენტების რიცხვი	444	434
საერთო გადარჩენადობა მედიანა (თვეებში) რისკის კოეფიციენტი	10.3	12.3 0.80 (p=0.003) 95% CI (0.69, 0.93)
პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა მედიანა (თვეებში) რისკის კოეფიციენტი	4.8	6.4 0.65 (p<0.0001) 95% CI (0.56, 0.76)
საერთო პასუხის სისშირე სისშირე (პროცენტებში)	12.9	29.0 (p<0.0001)

---

## BO17704

BO17704 იყო III ფაზის, რანდომიზებული, ორმაგი ბრმა კვლევა რომელიც შეისწავლიდა ავასტინის პლაცებოსთან შედარებით ცისპლატინთან და გემციტაბინთან კომბინაციაში, მანამდე არანამკურნალებ პაციენტებში ადგილობრივად გავრცელებული, მეტასტაზური ან მორეციდივე არაწვრილ უჯრედოვანი, არასქვამოზური ფილტვის კიბოთი (NSCLC) კვლევის პირველად მიზანს წარმოადგენდა პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა, ხოლო მეორად სამიზნე იყო საერთო გადარჩენადობის ხანგრძლივობა.

პაციენტები იყვნენ რანდომიზებულნი პლატინის შემცველი ქემოთერაპიის ი.ე. ცისპლატინი 80მგ/მ<sup>2</sup> ინფუზიისთვის პირველ დღეს და გემციტაბინის 1250 მგ/მ<sup>2</sup> ინფუზიისთვის პირველ და მეორე დღეებზე 3 კვირიანი ციკლით 6 ციკლამდე (CG) პლაცებოსთან ან CG ავასტინითან ერთად დოზით 7.5 ან 15მგ/კგ ი.ე. ინფუზიით პირველ დღეს 3 კვირიანი ციკლით. ავასტინის შემცველ ჯგუფებში, პაციენტებს შეეძლოთ მიეღოთ ავასტინი მონოთერაპიის სახით ყოველ 3 კვირაში დაავადების პროგრესირებამდე ან მიუღებელ ტოქსიურობამდე.

კვლევის შედეგები აჩვენებს რომ შესაფერისი პაციენტების 94%-მა (277/296) გააგრძელა ბევაციზუმაბით მონოთერაპია მეშვიდე ციკლზე. პაციენტების მაღალმა პროცენტმა (დაახლოებით 62%-მა) გააგრძელა პროტოკოლით გაუთვალისწინებელი კიბოს საწინააღმდეგო თერაპიის მიღება, რასაც შეიძლება გავლენა მოეხდინა საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებელზე.

ეფექტურობის შედეგები მოცემულია ცხრილში 10.

**ცხრილი 10 BO17704 კვლევის ეფექტურობის შედეგები**

	ცისპლატინი/ჯემციტაბინი + პლაცებო	ცისპლატინი/ჯემციტაბინი + ავასტინი ვასტინ 7.5 მგ/კგ q 3 კვირა	ცისპლატინი/ჯემციტაბინი + ავასტინი 15 მგ/კგ q 3 კვირა
პაციენტების რიცხვი	347	345	351
პროგრესირების გარეშე გადარჩენალობა			
მედიანა (თვეებში)	6.1	6.7 (p = 0.0026)	6.5 (p = 0.0301)
რისკის კოეფიციენტი		0.75 [0.62;0.91]	0.82 [0.68;0.98]
საერთო პასუხის სისშირე <sup>a</sup>	20.1%	34.1% (p< 0.0001)	30.4% (p=0.0023)
საერთო გადარჩენალობა			
მედიანა (თვეებში)	13.1	13.6 (p = 0.4203)	13.4 (p = 0.7613)
რისკის კოეფიციენტი		0.93 [0.78; 1.11]	1.03 [0.86, 1.23]

a პაციენტები გაზომვადი დაავადებით

## შორს წასული და/ან მეტასტაზური თირკმელუჯრედოვანი კიბო (mRCC)

### BO17705

BO17705 წარმოადგენდა მულტიცენტრულ რანდომიზებულ, ორმაგ ბრმა III ფაზის კვლევას რომელიც შესწავლიდა ავასტინს პლუს ინტერფერონ (IFN) ალფა 2a-ს (როფერონი®) კომბინაციას, მხოლოდ IFN-ალფა-2a-სთან შედარებით mRCC პირველი ხაზის მკურნალობაში, ეფექტურობისა და უსაფრთხოების შეფასების მიზნით. 649 პაციენტს (641 ნამკურნალები) აღენიშნებოდა ნათელ უჯრედოვანი mRCC, კარნოფსკის სიცოცხლის ხარისხის ინდექსი (KPS) იყო  $\geq 70\%$ , არ არსებობდა CNS მეტასტაზები და ორგანოების ადეკვატური ფუნქცია შენახული იყო. IFN-ალფა-2a (x3/კვირა რეკომენდებული დოზით 9MIU) პლუს ავასტინი (10მგ/კგ q2კვირა) ან პლაცებო ეძლეოდათ დაავადების პროგრესირებამდე. პაციენტების დაყოფა მოხდა ქვეყნის და Motzer - ის ინდექსის მიხედვით და სამკურნალო ჯგუფები ნაჩვენები იყო როგორც კარგად დაბალანსებული პროგნოსტული ფაქტორებისთვის.

კვლევის პირველადი მიზანის წარმოადგენდასაერთო გადარჩენადობა, ხოლო კვლევის მეორადი მიზანი იყო გადარჩენადობა პროგრესირების გარეშე. ავასტინის დამატებამ ინტერფერონ-ალფა-2a-სთან მნიშვნელოვნად გაზარდა PFS და სიმსივნის ობიექტური პასუხის სიხშირე. ეს შედეგები იქნა დადასტურებული დამოუკიდებელი რადიოლოგიური განხილვის შედეგად. თუმცა, მომატება პირველად გამოსავალში – საერთო გადარჩენადობაში 2 თვის შემდეგ არ იყო მნიშვნელოვანი (HR=0.91). პაციენტების მაღალმა პროპორციამ (დაახლოებით 63% ინტერფერონი/პლაცებო; 55% ავასტინი/ინტერფერონი) მიიღო განსხვავებული, დაუკონკრეტებელი, პოსტ-პროტოკოლური სიმსივნის საწინააღმდეგო თერაპიები, მათ შორის ანტინეოპლასტური ნივთიერებები, რომელსაც შეიძლება გავლენა მოეხდინა საერთო გადარჩენადობის შედეგებზე.

ეფექტურობის შედეგები მოცემულია ცხრილში 11.

**ცხრილი 11 BO17705 კვლევის ეფექტურობის შედეგები**

	<b>BO17705</b>	
	IFN + პლაცებო	IFN + ავასტინი
პაციენტების რიცხვი	322	327
პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა მედიანა (თვეებში) რისკის კოეფიციენტი [95% CI]	5.4 0.63 [0.52; 0.75] (p- მანვენებელი < 0.0001)	10.2
ობიექტური პასუხის სიხშირე (%) პაციენტებში გაზომვადი დაავადებით N პასუხის სიხშირე	289 12.8 % (p- მანვენებელი < 0.0001)	306 31.4 %
საერთო გადარჩენადობა მედიანა (თვეებში) რისკის კოეფიციენტი [95% CI]		21.3 0.91 [0.76; 1.10] (p- მანვენებელი 0.3360)

გამოსაკვლევმა მრავალ-პარამეტრულმა კოქსის რეგრესიის მოდელმა, რომელიც იყენებს უკუ-სელექციას აჩვენა, რომ საწყისი ეტაპის პროგნოსტული ფაქტორები, სქესი, სისხლის თეთრი უჯრედის რიცხვი, პლატელეტები, სხეულის მასის კლება კვლევაში ჩართვამდე 6 თვით ადრე,

მეტასტაზური ადგილების რიცხვი, უგრძესი დაზიანებების დიამეტრის ჯამი, moTzer-ის ქულა, არის ძლიერად ასოცირებული გადარჩენადობასთან მკურნალობისგან დამოუკიდებლად. ამ საწყისი ფაქტორების შესწორებამ გავლენა იქონია მკურნალობის რისკის კოეფიციენტზე (HR) 0.78 (95% CI [0.63; 0.96], p=0.0219), რომელიც მიუთითებდა 22%-იან შემცირებას პაციენტთა სიკვდილიანობის რისკისა ავასტინი + ინტერფერონ ალფა-2a ჯგუფში შედარებით ინტერფერონ ალფა-2a ჯგუფისა.

ოთხმოცდაჩვიდმეტ (97) პაციენტს ინტერფერონ-ალფა-2a ჯგუფში და 131 პაციენტს ავასტინის ჯგუფში შეუმცირდათ ინტერფერონ-ალფა-2a-ს დოზა 9MIU-დან 6 MIU ან 3 MIU-მდე, კვირაში სამჯერ, როგორც პროტოკოლით იყო წინასწარ განსაზღვრული. ინტერფერონ-ალფა-2a-ს დოზის შემცირება არ ახდენდა გავლენას ავასტინისა და ინტერფერონ-ალფა-2a-ს კომბინაციის ეფექტურობაზე. 131 პაციენტს ავასტინი + ინტერფერონ ალფა-2a ჯგუფში ვისაც შეუმცირდა და შეუნარჩუნდა ინტერფერონ-ალფა-2a-ს დოზა 6 ან 3 MIU-მდე კვლევის მანძილზე, მე-6, მე-12 და მე-18 კვირაზე, დაფიქსირდა PFS 73, 52 და 21% შესაბამისად, შედარებით 61, 43 და 17%-სა პაციენტებისსაერთო პოპულაციისა რომლებიც იღებდნენ ავასტინს + ინტერფერონ ალფა-2a.

### **AVF2938**

ეს იყო რანდომიზებული, ორმაგი ბრმა, II ფაზის კლინიკური კვლევა რომელიც სწავლობდა 10მგ/კგ ავასტინს ორ კვირიანი გრაფიკით იმავე დოზის ავასტინს კომბინაციაში 150მგ ერლოტინთან ყოველდღიურად, იმ პაციენტებში, ვისაც ჰქონდა მეტასტაზური ნატელ უჯრედოვანი RCC. სულ 104 პაციენტი იყო რანდომიზებული მკურნალობისთვის ამ კვლევაში, 53 10მგ/კგ q2კვირა ავასტინი პლუს პლაცებო და 51 – 10მგ/კგ q2კვირა ავასტინი პლუს 150 მგ ერლოტინი ყოველდღიურად. პირველადი გამოსავლის ანალიზმა არ აჩვენა სხვაობა ავასტინს + პლაცებო ჯგუფსა და ავასტინს + ერლოტინის ჯგუფებს შორის (შუალედი პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა 8.5 შედარებით 9.9 თვისა). თითოეულ ჯგუფში 7 პაციენტს ჰქონდა ობიექტური პასუხი.

*ავთვისებიანი გლიომა (მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაცია IV ხარისხის) – გლიობლასტომა*

### **AVF3708გ**

ავასტინის უსაფრთხოება და ეფექტურობა გლიობლასტომით დაავადებულ პაციენტთა სამკურნალოდ იქნა შესწავლილი ღია, მულტიცენტრულ, რანდომიზებულ კვლევაში (AVF3708გ).



პაციენტები გლიობლასტომის პირველი ან მეორე რელაპსის, რადიოთერაპიისა და ტემოზოლომიდით თერაპიის შემდეგ (რომელიც დასრულდა ავასტინის მიღებამდე 8 კვირით ადრე) იყვნენ რანდომიზებული (1:1) რომ მიეღოთ ავასტინი (10მგ/კგ ი.ვ. ინფუზიით ყოველ 2 კვირაში) ან ავასტინი პლუს ირინოტეკანი (125 მგ/მ<sup>2</sup> IV ან 340 მგ/მ<sup>2</sup> ი.ვ. პაციენტებისთვის რომლებიც იყვნენ ფერმენტის შემცველ ანტი-ეპილეპტიკურ პრეპარატებზე ყოველ 2 კვირაში) დაავადების პროგრესირებამდე ან მიუღებელ ტოქსიურობამდე. კვლევის პირველადი მიზნები იყო 6 თვიანი პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა (PFS) და ობიექტური პასუხის სიხშირე (ORR) რომელიც შეფასდა დამოუკიდებელ ექსპერტთა მიერ. შედეგის სხვა მაცვენებლებს წარმოადგენდა პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობის ხანგრძლივობა, პასუხის ხანგრძლივობა და საერთო გადარჩენადობა.

კვლევის შედეგები მოცემულია ცხრილში 12.

**ცხრილი 12 AVF3708გ კვლევის ეფექტურობის შედეგები**

	ავასტინი		ავასტინი + ირინოტეკანი	
პაციენტების რიცხვი	85		82	
	Inv	IRF	Inv	IRF
<b>პირველადი მიზანი</b>				
<b>6-თვიანი პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა</b> 95% CI (Inv) 97.5% CI (IRF)	43.6% (33.0, 54.3) -	42.6% - (29.6, 55.5)	57.9% (46.6, 69.2) -	50.3% - (36.8, 63.9)
<b>ობიექტური პასუხის სიხშირე</b> 95% CI (Inv) 97.5% CI (IRF)	41.2% (30.6, 52.3) -	28.2% - (18.5, 40.3)	51.2% (39.9, 62.4) -	37.8% - (26.5, 50.8)
<b>მეორადი მიზანი</b>				
<b>პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა (თვეებში)</b> მედიანა (95% CI)	4.2 (3.0, 6.9)	4.2 (2.9, 5.8)	6.8 (5.0, 8.2)	5.6 (4.4, 6.2)
<b>ობიექტური პასუხის სიხშირე (თვეებში)</b> მედიანა (95% CI)	8.1 (5.5, *)	5.6 (3.0, 5.8)	8.3 (5.5, *)	4.3 (4.2, *)
<b>საერთო გადარჩენადობა (თვეებში)</b> მედიანა (95% CI)	9.3 (8.2, *)		8.8 (7.8, *)	

ობიექტური პასუხის სიხშირე განისაზღვრა მოდიფიცირებული მაკონალდის კრიტერიუმით; Inv = მკვლევარის შეფასება, IRF = დამოუკიდებელი განხილვის ცენტრი;

\*ნდობის ინტერვალის ზედა ზღვარი ვერ იქნა მოპოვებული

კვლევაში AVF3708გ, ექვს თვიანი პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა დამოუკიდებელი განხილვის ცენტრის შეფასებაზე დაყრდნობით იყო მნიშვნელოვნად მაღალი ( $p < 0.0001$ ) შედარებით ორივე სამკურნალო ჯგუფის საკონტროლო მონაცემებზე: 42.6% ავასტინის ჯგუფში და 50.3% ავასტინის პლუს ირინოტეკანის ჯგუფში (მკვლევარის შეფასება: 43.6% ავასტინის და 57.9% ავასტინის პლუს ირინოტეკანის ჯგუფში). ობიექტური პასუხის სისშირე ასევე, მნიშვნელოვნად უფრო მაღალ იყო ( $p < 0.0001$ ) ორივე სამკურნალო ჯგუფის საკონტროლო მონაცემებთან შედარებით: 28.2% ავასტინის ჯგუფში და 37.8% ავასტინის პლუს ირინოტეკანის ჯგუფი (მკვლევარის შეფასება: 41.2% ავასტინის ჯგუფში და 51.2% ავასტინის პლუს ირინოტეკანის ჯგუფში).

იმ პაციენტების უმრავლესობამ, რომელიც საწყის ეტაპზე იღებდა სტეროიდებს, მიუხედავად იმისა ჰქონდათ თუ არა რეაგირება მკურნალობაზე, შეძლეს სტეროიდის გამოყენების შემცირება დროთა განმავლობაში ბევაციზუმაბის მიღების დროს. იმ პაციენტთა უმრავლესობამ, რომლებშიც დაფიქსირდა ობიექტური პასუხი ან გახანგრძლივებული პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა (24-ე კვირას), შეძლო შეენარჩუნებინა ან გაეუმჯობესებინა თავისი ნეირო-შემცენებითი ფუნქციები საცდელი მკურნალობის დროს საწყის სტადიასთან შედარებით. პაციენტების უმრავლესობას, რომელიც დარჩა კვლევაში და იყო პროგრესირების გარეშე 24-ე კვირას, ჰქონდათ კარნოფსკის სიცოცხლის ხარისხის ინდექსი (KPS) შეენარჩუნდათ სტაბილურად.

### 3.2. ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

ბევაციზუმაბის ფარმაკოკინეტიკა იყო ათვისებული იმ პაციენტებში რომლებსაც ჰქონდათ სხვადასხვა ტიპის მყარი სიმსივნეები. დოზები რომლის კვლევაც ჩატარდა იყო 0.1-10 მგ/კგ ყოველკვირეულად I ფაზაში; 3-20 მგ/კგ ყოველ ორ კვირაში (q2კვირა) ან ყოველ სამ კვირაში (q3 კვირა) II ფაზაში; 5 მგ/კგ (q2კვირა) ან 15მგ/კგ q3 კვირა III ფაზაში. ყველა კლინიკურ კვლევაში, ბევაციზუმაბის მიღება ხდებოდა ინტრავენური ინფუზიის გზით.

როგორც შენიშნულია სხვა ანტისხეულებთან, ბევაციზუმაბის ფარმაკოკინეტიკა კარგად არის აღწერილი ორ-განყოფილებიან მოდელში. საერთოდ, ყველა კლინიკურ კვლევაში, ბევაციზუმაბის დისპოზიცია ხასიათდებოდა დაბალი კლირენსით, ცენტრალური განყოფილების შეზღუდული მოცულობით ( $V_c$ ) და ნახევრად დაშლის დროის ხანგრძლივი ელიმინაციით. ეს საშუალებას იძლევა შენარჩუნდეს გამიზნული თერაპიული ბევაციზუმაბის პლაზმის დონე მიღების გრაფიკის ფარგლებში (ისეთი როგორცაა ერთი მიღება ყოველ 2-3 კვირაში).

პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკის ანალიზმა აჩვენა, რომ არ იყო მნიშვნელოვანი სხვაობა ბევაციზუმაბის ფარმაკოკინეტიკაში ასაკთან მიმართებაში (არ არის კორექცია ბევაციზუმაბის კლირენსსა და პაციენტის ასაკს შორის[საშუალო ასაკი იყო 59 მელი მე-5 და 95-ე პერცენტილებით 37 და 76 წლის ასაკში]).

დაბალი ალბუმინი და სიმსივნის მაღალი დატვირთვა ზოგადად არის დაავადების სიმწვავის მაჩვენებელი. ბევაციზუმაბის კლირენსი იყო დაახლოებით 30%-ით უფრო სწრაფი იმ პაციენტებში რომლებსაც ჰქონდათ შრატში ალბუმინის დაბალი დონე და 7%-ით უფრო სწრაფი იმ სუბიექტებში ვისაც ჰქონდა სიმსივნის მაღალი დატვირთვა შედარებით ტიპურ პაციენტებთან ვისი ალბუმინი და სიმსივნის დატვირთვაც იყო საშუალო.

### 3.2.1. განაწილება

ცენტრალური ნაწილის მოცულობამ ( $V_c$ ) შეადგინა 2.731 და 3.281 ჯალ და მამაკაც სუბიექტებში შესაბამისად, რაც არის იმ ზღვარში რომელიც აღწერილია IgGs და სხვა მონოკლონურ ანტისხეულებისათვის. პერიფერული ნაწილის მოცულობამ ( $V_p$ ) შეადგინა 1.691 და 2.351 ჯალ და მამაკაც პაციენტებში შესაბამისად, როდესაც ბევაციზუმაბის მიღება ხდებოდა ანტი-ნეოპლასტურ ნივთიერებებთან ერთად. სხეულის მასასთან შესაბამისად კორექციის შემდეგ, მამაკაც სუბიექტებს ჰქონდათ უფრო მაღალი  $V_c$  (+20%) ვიდრე ქალებს.

### 3.2.2. მეტაბოლიზმი

ბევაციზუმაბის მეტაბოლიზმის შეფასებამ კურდღლებში პრერატის ერთჯერადი ინექციის შემდეგ – I25I-ბევაციზუმაბი, აჩვენა, რომ როგორც მოსალოდნელი იყო, მისი მეტაბოლური პროფილი მსგავსი იყო მშობლიური Ig მოლეკულისა, რომელიც არ უკავშირდება VEGF-ს. ბევაციზუმაბის მეტაბოლიზმი და ელიმინაცია არის მსგავსი ენდოგენური IgG მაგ. პირველ რიგში პროტეოლიტური კატაბოლიზმის გზით მთელ ორგანიზმში, მათ შორის ენდოთელიალურ უჯრედებში, და არ არის პირველ რიგში დამოკიდებული ღვიძლის ან თირკმლისმიერ ელიმინაციაზე. შეკვრა IgG-სა FcRn რეცეპტორთან შედგება გვაძლევს უჯრედული მეტაბოლიზმისგან დაცვას და ხანგრძლივ სრულ ნახევრად დაშლის პერიოდს.

### 3.2.3. ელიმინაცია

ბევაციზუმაბის ფარმაკოკინეტიკა კორექციაშია დოზებთან 1.5 მგ/კგ-დან 10მგ/კგ-მდე კვირაში.

კლირანსის მნიშვნელობა, საშუალოდ, ტოლია 0.188 და 0.220 1/დღე ქალებსა და კაცებში შესაბამისად. სხეულის მასაზე კორექტირების შემდეგ, კაც პაციენტებს ჰქონდათ ბევაციზუმაბის უფრო მაღალი კლირანსი (+17%) ქალებთან შედარებით. ორ-განყოფილებიანი მოდელის მიხედვით, ელიმინაციის ნახევრად დაშლის პერიოდი არის 18 დღე ტიპურ ქალ პაციენტებში და 20 დღე ტიპურ კაც პაციენტებში.

### **3.2.4. ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციაში**

პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკა იყო ანალიზირებული რომ მომხდარიყო დემოგრაფიულ მახასიათებლებზე ეფექტების ანალიზი. შედეგებს არ უჩვენებიათ მნიშვნელოვანი განსხვავება ბევაციზუმაბის ფარმაკოკინეტიკაში ასაკთან მიმართებაში.

*ბავშვები და მოზარდები:* ბევაციზუმაბის ფარმაკოკინეტიკა შესწავლილი იყო პედიატრიული პაციენტების შეზღუდულ რაოდენობაზე. შედეგად მიღებული ფარმაკოკინეტიკური მონაცემები მიუთითებს რომ ბევაციზუმაბის გადანაწილების მოცულობა და კლირანსი შეიძლება შედარებული იყოს მოზრდილ პაციენტებში გაზომვადი სიმსივნით.

*თირკმლის ფუნქციის დარღვევა:* ბევაციზუმაბის ფარმაკოკინეტიკა პაციენტებში თირკმლის ფუნქციის დარღვევით არ შესწავლილა რადგანაც თირკმელები არ არის ძირითადი ორგანოები ბევაციზუმაბის მეტაბოლიზმისა თუ ექსკრეციისთვის.

*ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა:* ბევაციზუმაბის ფარმაკოკინეტიკა პაციენტებში ღვიძლის ფუნქციის დარღვევით არ შესწავლილა რადგანაც ღვიძლი არ არის ძირითადი ორგანო ბევაციზუმაბის მეტაბოლიზმისა თუ ექსკრეციისთვის.

## **3.3. პრეკლინიკური უსაფრთხოება**

### **3.3.1. კანცეროგენობა**

კვლევები არ ჩატარებულა რომ შეფასებულიყო ავასტინის კანცეროგენობის პოტენციალი.

### **3.3.2. მუტაგენობა**

კვლევები არ ჩატარებულა რომ შეფასებულიყო ავასტინის მუტაგენობის პოტენციალი.

### **3.3.3. რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევა**

სპეციფიური კვლევები ცხოველებში ავასტინის რეპროდუქციულობაზე ზეგავლენის შესასწავლად არ ჩატარებულა. ჩინომოლგუს ჯიშის მაიმუნებში ჩატარებულ განმეორებითი დოზის ტოქსიურობის კვლევებში არ გამოვლენილა მამრებში რეპროდუქციული ორგანოზე უარყოფითი ზეგავლენა.

ავასტინით 13 ან 26 კვირის განმავლობაში ნამკურნალებ ცინომოლგუს ჯიშის მაიმუნებში საკვერცხის ფუნქციის დათრგუნვა გამოიხატა საკვერცხის და/ან საშვილოსნოს წონის და ყვითელი სხეულის რაოდენობის შემცირებით, ენდომეტრიუმის პროლიფერაციის დაქვეითებით და ფოლიკულების მომწიფების დათრგუნვით. აღნიშნულ ეფექტთან ასოცირებული დოზა, რომელიც ადამიანის დოზას 4-ჯერ აღემატებოდა ან 2-ჯერ აღემატებოდა ადამიანში კლინიკურ ექსპოზიციას. კურდღლებში 50 მგ/კგ ბევაციზუმაბის გამოყენებას თან ახლდა საკვერცხის წონის ან ყვითელი სხეულების რაოდენობის სარწმუნო შემცირება. ეს შედეგები მაიმუნებსა და კურდღლებში უკუქცევადი იყო მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ. ანგიოგენეზის ინჰიბიცია ბევაციზუმაბის გამოყენების შემდეგ სავარაუდოდ უარყოფითად იმოქმედებს ქალების რეპროდუქციულობაზე.

### **3.3.4. ტერატოგენობა**

კურდღლებში ავასტინის გამოყენებისას ინახა, რომ ავასტინი შეიძლება იყოს ემბრიოტოქსიური და ტერატოგენური, აღნიშნული ეფექტები მოიცავდა დედისა და ნაყოფის წონაში კლებას, ნაყოფის რეზორბაციის (ხელახალი შეთვისება) მომატებულ რიცხვს და ნაყოფის სპეციფიური საერთო და სკელეტონური ცვლილებების მომატებულ შემთხვევებს. უარყოფითი შედეგები ნაყოფზე იქნა აღნიშნული ყველა გასინჯულ დოზაზე 10-100მგ/კგ.

### **3.3.5. სხვა**

#### ***ფიზიკური განვითარება***

26 კვირიანი ხანგრძლივობის კვლევების დროს მაკაკებში, ავასტინი ასოცირებული იყო ზრდის ფუნქციის დარღვევასთან. ზრდის ფუნქციის დარღვევას ზოგადად ახასიათებდა გასქელებული ზრდის ფირფიტის ხრტილი, სუბ-ქონდრალური ძვლოვანი ფირფიტის ფორმირება და ზრდის ფირფიტის სისხლძარღვების მომარაგების ინჰიბიცია. ეს ეფექტი გამოვლინდა ადამიანის თერაპევტულ დოზაზე  $\geq 0.8$ -ჯერ დოზებზე და ექსპოზიციის შედარებით ნაკლებ დონეზე ადამიანის მოსალოდნელი შრატის საშუალო კონცენტრაციაზე დამყარებულ კლინიკურ ექსპოზიციაზე. უნდა აღინიშნოს, რომ ზრდის ფუნქციის დარღვევა გამოვლინდა მხოლოდ აქტიურად მზარდ ცხოველებში ღია ზრდის ფირფიტებით. ვინაიდან ავასტინით მკურნალობა რეკომენდებულია

მოზრდილი პაციენტებისათვის დახურული ზრდის ფირფიტებით, ზრდის ფუნქციის დარღვევა არ არის მოსალოდნელი რომ გამოვლინდება კლინიკურ პოპულაციაში.

### **ჭრილობის შეხორცება**

კურდღლებში შესწავლილ იქნა ბევაციზუმების ზეგავლენა ჭრილობის შეხორცებაზე. 2 კვირიანი პერიოდის განმავლობაში გაკეთებული ბევაციზუმების 5 დოზის შემდეგ (დიაპაზონი 2-50 მგ/კგ) ჭრილობის რეპიტოთელიზაცია გაჭიანურდა. აღინიშნა დოზაზე დამოკიდებული კავშირის ტენდენცია. ეფექტი ჭრილობის შეხორცებაზე, კორტიკოსტეროიდების გამოყენებისას აღნიშნული ეფექტის მსგავსი იყო. ბევაციზუმებით მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ 2 ან 10 მგ/კგ დოზებში, ჭრილობები სრულად შეხორცდა. ასევე კურდღლებში იქნა შესწავლილი ჭრილობის შეხორცების უფრო მგრძობიარე ხაზოვანი მოდელი. ბევაციზუმები სამი დოზირებით 0.5-2 მგ/კგ დოზაზე დამოკიდებულად და მნიშვნელოვნად შეამცირა ჭრილობის ელასტიურობა, რასაც აგრეთვე თან სდევდა ჭრილობის შეხორცების გაჭიანურება. ყველაზე მცირე დოზა 0.5 მგ/კგ 5-ჯერ მცირე იყო ვიდრე შემოთავაზებული კლინიკური დოზა.

ვინაიდან კურდღლებში ჭრილობის შეხორცების პროცესზე ბევაციზუმებმა ზეგავლენა იქონია კლინიკურზე ნაკლები დოზით, გათვალისწინებული უნდა იყოს პრეპარატის უარყოფითი ზემოქმედება ჭრილობის შეხორცების პროცესებზე ადამიანებში.

ჩყნომოლგუს ჯიშის მაიმუნებში ბევაციზუმების ზეგავლენა ხაზოვანი განაკვეთის შეხორცებაზე ძალიან ვარიაბელური იყო და დოზაზე დამოკიდებული ეფექტის არსებობის საფუძველი არ ყოფილა.

### **თირკმლის ფუნქცია:**

Cynomolgus ჯიშის ნორმალურ მაიმუნებში, ბევაციზუმებმა არ იქონია გაზომვადი ზემოქმედება თირკმლის ფუნქციაზე, როდესაც პრეპარატი გამოიყენებოდა კვირაში ერთხელ ან ორჯერ 26 კვირის განმავლობაში, და აგრეთვე არ დაგროვილა კურდღლების თირკმლებში ორჯერ გამოყენების შემდეგ დოზით 100 მგ/კგ-მდე (80-ჯერ მეტი საგარაუდო კლინიკურ დოზაზე).

კურდღლებში ტოქსიურობის საძიებელმა კვლევამ, თირკმლის ფუნქციის დარღვევის მოდელის გამოყენებით, აჩვენა რომ ავასტინი არ ართულებს თირკმლის გლომერულარულ დაზიანებას რომელიც გამოწვეულია საქონლის შრატის ალბუმინით ან თირკმლის ტუბულარული მილაკების დაზიანებას რომელიც გამოწვეულია ცისპლატინით.

### **ალბუმინი:**

Cynomolgus ჯიშის მამრ მაიმუნებში ბევაციზუმბის გამოყენებასთან დოზით 10 მგ/კგ კვირაში ორჯერ ან 50 მგ/კგ კვირაში ერთხელ 26 კვირის განმავლობაში ასოცირებული იყო ალბუმინის და ალბუმინი-ჰემოგლობინის კოფიციენტის სტატისტიკურად სარწმუნო შემცირება, და ჰემოგლობინის დონის მომატება. ეს ეფექტები შექცევადი იყო მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ. ვინაიდან შესწავლილი სამიზნე პარამეტრები ნორმის ფარგლებში დარჩა, აღნიშნული ცვლილებები არ ქნა განხილული როგორც კლინიკურად მნიშვნელოვანი..

### **ჰიპერტენზია:**

მაკაკებში, ავასტინს დოზებზე 50მგ/კგ კვირაში ორჯერ არ უჩვენებია ეფექტი სისხლის წნევაზე.

### **ჰემოსტაზი:**

არაკლინიკური ტოქსიურობის შემსწავლელი კვლევებმა 28 კვირამდე ხანგრძლივობით ჩენომოლგუს ჯიშის მაიმუნებში არ გამოავლინა ჰემატოლოგიური ან კოაგულაციის პარამეტრების ცვლილებები, მათ შორის თრომბოციტების რაოდენობის, პროთრომბინის დროს და აქტივირებული თრომბოპლასტინის დროს ცვლილება. ჰემოსტაზისმა მოდელმა, კურდღლებში ბევაციზუმბის თრომბის ფორმირებაზე ეფექტის შესასწავლად, არ გამოავლინა კოლტის ფორმირების სიჩქარის ან რაიმე სხვა ჰემატოლოგიური პარამეტრის ცვლილება ბევაციზუმბის მატარებლით მკურნალობასთან შედარებით..

## **4. ფარმაცევტული თვისებები**

### **4.1. შემავსებლების სია**

ტრეჰალოზის დიჰიდრატი, ნატრიუმის ფოსფატი, პოლისორბატი, საინექციო წყალი.

### **4.2. შენახვა**

ავასტინის გამოყენება არ უნდა მოხდეს კოლოფზე გამოსახული ვარვისიანობის ვადის (EXP) გასვლის შემდეგ.

შეინახეთ ფლაკონები მაცივარში 2°C -8°C –ზე.

შეინახეთ ფლაკონები გარე შეფუთვით, რომ დაიცვათ სინათლისგან.

**არ გაყინოთ. არ შეანჯღღროთ.**

ავასტინი არ შეიცავს ანტიმიკრობულ კონსერვანტებს; ამიტომ საჭიროა პრეპარატის სტერილობის შენარჩუნება.

გამოყენებისთვის გამზადებული ავასტინის ქიმიური და ფიზიკური სტაბილობა 48 საათს გრძელდება 2-30 oC ტემპერატურაზე ნატრიუმის ქლორიდის 0.9%-იან ხსნარში. მიკრობიოლოგიური თვალსაზრისით პრეპარატი უნდა გამოყენებულ იქნას დაუყოვნებლად. გამოყენებისთვის გამზადებული პრეპარატის შენახვის დროსა და პირობებზე პასუხისმგებელია მომხარებელი და არ უნდა აღემატებოდეს 24 საათს 2-8oC ტემპერატურაზე თუ სითხე არ მზადდება კონტროლირებად ასეპტიურ პირობებში..

#### **4.3. სპეციალური ინსტრუქციები გამოყენების, მოხმარებისა და გადაგდებისთვის**

*ავასტინის ინფუზია არ უნდა იქნას მიღებული ან შერეული დექსტროზას ან გლუკოზას ხსნარებთან (იხ. “შეუთავსებლობები” ქვევით).*

*არ მოახდინოთ მიღება ინტრავენული ნაკადულის ან ბოლუსის სახით.*

ავასტინი უნდა იქნას მომზადებული ჯანდაცვის მუშაკის მიერ ასეპტიკის ტექნიკის გამოყენებით. ამოიღეთ ბევაციზუმაბის საჭირო მოცულობა და გააზავეთ მიღებისთვის საჭირო 0.9%-იან ნატრიუმის ქლორიდის ხსნარში. ბევაციზუმაბის საბოლოო კონცენტრაცია უნდა იქნას შენარჩუნებული 1.4-16.5 მგ/მლ-ის ფარგლებში.

გადაადგეთ ფლაკონში დარჩენილი გამოუყენებელი დოზა, რადგანაც პროდუქტი არ შეიცავს კონსერვანტებს. პარენტერალური პრეპარატები გამოყენებამდე აუცილებელია ხსნარის ვიზუალური დათვალიერება ჩანართების არსებობის და გაუფერულების თაობაზე.

არ გამოიყენოთ ავასტინი ინტრავიტრეალურად ( მინისებრ სხეულსი შესაყვანად)

#### **შეუთავსებლობები**

ავასტინის შეუთავსებლობა პოლივინილის ქლორიდთან ან პოლიოლფენინის ჩანთებთან არ ყოფილა აღნიშნული. კონცენტრაციაზე დამოკიდებული ავასტინის დეგრადაციის პროფილი იქნა შენიშნული დექსტროზის ხსნართან (5%) შერევის დროს.

*გამოუყენებელი/ვადაგასული პრეპარატების გადაგდება*



პრეპარატების გაშვება ბუნებაში უნდა იქნას მინიმიზებული. წამლების შერევა არ უნდა ხდებოდეს საკანალიზაციო წყალთან და თავიდან უნდა იქნას აცილებული გადაყრა საყოფაცხოვრებო ნაგავთან ერთად. გამოიყენეთ ჩამოყალიბებული “გადაყრის სისტემები”, თუ არსებობს თქვენს ადგილმდებარეობასთან.

#### 4.4. შეფუთვა

400მგ/16მლ ფლაკონი	1
400მგ/4მლ ფლაკონი	1

პრეპარატი: შეინახეთ ბავშვებისთვის მიუწვდომელ ადგილას

მოქმედი – ივლისი 2012

დამზადებულია F. Hoffmann-La Roche Ltd, ბაზელი, შვეიცარია