

avastini®

bevacizumabi

antineoplazuri saSualeba

1. aRweriloba

1.1. farmako-Terapevtuli jgufi

antineoplazuri saSualeba

ATC kodi: L01X C07

1.2. gamoSvebis forma

koncentrati sainfuzio xsnaris dasamzadeblad

1.3. gamoyenebis wesebi

gamWvirvaledan odnav opalescenirebulamde, uferodan Ria yavisferamde, steriluri siTxe intravenuli (i.v.) infuziisTvis.

avastini ar aris Seqmnili minisebr sxoulSi Sesayvanad (ix. Nawili 2.4 gafrTxiloeba da sifrTxilis zomebi)

1.4. steriloba / radioaqtiuri nivTierebebis Semcveloba

steriluri

1.5. Tvisobrivi da raodenobrivi Semadgenloba

aqtiuri ingredient: bevacizumabi (humanizebuli anti-VEGF monoklonuri antisxeuli).

avastini gamodis 100mg. da 400 mg. konservantisgan Tavisufal, erTjeradi gamoyenebis flakonebSi romelic Seicavs 4ml. am 16ml. avastins (25mg/ml).

avastinis TiToeuli 100mg. flakoni Seicavs 100mg. bevacizumabs.

avastinis TiToeuli 400mg. flakoni Seicavs 400mg. bevacizumabs.

SemavseblebisTvis ixile Tavi 4.1. Semavseblebis sia.

2. klinikuri Tvisebebi

2.1. Terapevtuli daniSnuleba

swori nawlavis – kolinjis metastazuri karcinoma (mCRC)

avastini, ftorpirimidinis Semcvel qimioTerapiasTan kombinaciaSi naCvenebia swori nawlavis an kolinjis karcinomis mqone pacientebis samkurnalod.

adgilobrivad morecidive an metastazuri ZuZus karcinoma (mBC)

avastini, taqsanis Semcvel qimioTerapiasTan kombinaciaSi naCvenebia, rogorc pirveli rigis preparati lokalurad morecive an metastazuri ZuZus kibos mqone pacientebisaTvis.

adgilobrivad gavrcelebuli, morecive an metastazuri filtvis arawvrilujredovani karcinoma (NSCLC)

avastini, platinis Semcvel qimioTerapiastan kombinaciaSi naCvenebia rogorc pirveli rigis mkurnaloba filtvis ararezeqtabeluri, adgilobrivad gavrcelebuli, morecive an metastazuri arasqvamozuri, arawvrilujredovani kibos SemTxvevaSi

Sors wasuli da/an metastazuri Tirkmelujredovani karcinoma (mRCC)

avastini interferon alfa 2a-sTan kombinaciaSi, naCvenebia rogorc pirveli rigis preparati im pacientebSi romlebsac aqvT Tirkmelujredovani Sors wasuli da/an metastazuri kibo.

avTvisebiani glioma (msofllo jandacvis organizaciis IV xarisxi) – glioblastoma

avastini, rogorc calkeuli saSualeba an irinotekanTan kombinaciaSi, naCvenebia , glioblastomis samkurnalod pacientebSi simsiwnis recidivis an progresirebis SemTxvevaSi.

2.2. dozireba da miRebis wesi

zogadi

ნებისმიერი სხვა ბიოლოგიური სამედიცინო პროდუქტით ჩანაცვლება უნდა მოხდეს მკურნალი ექიმის კონსულტაციის საფუძველზე.

avastini unda momzaddes jandacvis muSakis mier aseptikis wesebis dacviTY(ix. Tavi 4.3 specialuri instruqciebi, gamoyenebis, moxmarebisa da utilizaciisTvis).

avastinis pirveli doza Seyvanil unda iqnas 90 wuTiani i/v infuziis saxiT. kargi amtanobis SemTxvevaSi, meore dozis Seyvana SesaZlebelia 60 wuTiani infuziit. 60-wuTiani infuziis kargad atanis SemTxvevaSi Semdgomi infuzიების xangrZlivoba SeiZleba Semcirdes 30 wuTamde.

avastinis dozis Semcireba gverdiTi movlenebis SemTxvevSi ar aris rekomendebuli. Tu saWiroa, avastinis miReba unda iqnas an samudamod Sewyvetili an droebiT SeCerebuli rogorc aRwerilia TavSi 2.4.1 zogadi (gafrTxilebebi da sifrTxilis zomebi).

swori nawlavis – kolinjis metastazuri karcinoma (mCRC)

intravenuli infuzიის გზით მიღებული avastinis rekomendebuli dozaa:

<i>mkurnalobis pirveli xazSi:</i>	sxeulis masis 5 mg/kg მიReba 2 kviraSi erTxელ an
-----------------------------------	---

sxeulis masis 7.5 mg/kg miReba 3 kviraSi erTxel

mkurnalobis meore xazSi:

sxeulis masis 10 mg/kg miReba 2 kviraSi erTxel an

sxeulis masis 15 mg/kg miReba 3 kviraSi erTxel

avastiniT mkurnalobis gagrZeLeba rekomendebulia daavadebis progresirebamde.

lokalurad morecidive an metastazuri ZuZus kibo (mBC)

avastinis rekomendebuli doza aris sxeulis masis 10 mg/kg 2 kviraSi erTxel an sxeulis masis 15 mg/kg 3 kviraSi erTxel i/v infuziis gziT.

avastiniT mkurnalobis gagrZeLeba rekomendebulia daavadebis progresirebamde.

adgilobrivad gavrclebuli, morecidive an metastazuri filtviz arawvrilujredovani karcinoma (NSCLC)

avastinis miiReba xdeba platinis Semcvel qimioTerapiasTan erTad maqsimum mkurnalobis 6 ciklis manZilze; Semdeg avastini miiReba calke, daavadebis progresirebamde.

avastinis rekomendebuli doza, rodesac gamoiyeneba cisplatinis Semcvel qimioTerapiasTan erTad aris sxeulis masis 7.5 mg/kg 3 kviraSi erTxel i/v infuziis gziT.

avastinis rekomendebuli doza, rodesac gamoiyeneba karboplatinis Semcvel qimioTerapiasTan erTad aris sxeulis masis 15 mg/kg 3 kviraSi erTxel i/v infuziis gziT.

Sors wasuli da/an metastazuri Tirkmelujredovani kibo (mRCC)

avastinis rekomendebuli doza aris 10 mg/kg sxeulis masaze 2 kviraSi erTxel i/v infuziis gziT.

avastiniT mkurnalobis gagrZeLeba rekomendebulia daavadebis progresirebamde.

avTvisebiani glioma (msoflio jandacvis organizaciis IV xarisxi) – glioblastoma

avastinis rekomendebuli dozaa sxeulis masis 10 mg/kg 2 kviraSi erTxel an 15mg/kg 3 kviraSi erTxel i/v infuziis gziT.

avastiniT mkurnalobis gagrZeLeba rekomendebulia daavadebis progresirebamde..

2.2.1. dozirebis specialuri instruqciebi

bavSvebi da mozardebi: avastinis usafrTxoeba da efeqturoba bavSvebsa da mozardebSi ar aris dadgenili.

xandazmulebi: xandazmulebSi dozis koreqcia ar aris saWiro

Tirkmlis funqciis darRveva: avastinis usafrTxoeba da efeqturoba pacientebSi, Tirkmlis funqciis darRveviT, ar aris Seswavlili.

RviZlis funqciis darRveva: avastinis usafrTxoeba da efeqturoba pacientebSi, RviZlis funqciis darRveviT, ar aris Seswavlili

2.3. ukuCvenebebi

avastini ukunaCvenebia pacientebSi visac aqvT momatebuli mgrZnobeloba:

- preparatis romelime komponentze
- Cinuri zazunas sakvercxis ujredebze an sxva adamianis rokombinantul an humanizebul antisxeulebze.

2.4. gafTxilebebi da sifrTxilis zomebi

2.4.1. zogadi

მიკვლევადობის გაუმჯობესების მიზნით ბიოლოგიური სამედიცინო პროდუქტების სავაჭრო სახელწოდება გარკვევით უნდა იყოს ჩაწერილი ავადმყოფის სამედიცინო ისტორიაში.

gastrointestinaluri (kuW-nawlavis) perforacia

avastiniT mkurnalobis dros pacientebi SeiZleba iyvnen gastrointestinaluri perforaciis (aseve ix. Tavi 2.6.1. klinikuri kvlevebi ([2.6 arasasurveli efeqtebi]) da naRvlis buStis (aseve ix. Tavi 2.6.2 marketingis Semdgomi [2.6 arasasurveli efeqtebi]) perforaciis momatebuli riskis qveS. avastini samudamod unda iqnas Sewyvetili im pacientebSi, romlebsac ganuviTardebaT gastrointestinaluri perforacia.

fistula (aseve ix. Tavi 2.6.1. klinikuri kvlevebi [2.6 arasasurveli efeqtebi])

avastiniT mkurnalobis dros pacientebi SeiZleba iyvnen fistulas ganviTarebis momatebulი riskis qveS (aseve ix. Tavi 2.6.1. klinikuri kvlevebi [2.6 (arasasurveli efeqtebi)]).

avastini samudamod unda iqnas Sewyvetili im pacientebSi, romlebsac ganuviTardebaT TE - tracheozofagealuri fistula an IV xarisxis nebismieri fistula.

SezRuduli informacia arsebobs avastinis gagrZeLebis Sesaxeb im pacientebSi, romlebsac aqvT sxva saxis fistula. Sinagani fistulis dros, romelic ar ganviTarebula kuW-nawlavis traqtSi, avastiniT mkurnalobis Sewyveta unda moxdes.

sisxldena (aseve ix. Tavi 2.6.1. klinikuri kvlevebi [2.6 arasasurveლი efeqtebi])

avastiniT mkurnalobis dros pacientebi SeiZleba iyvnen sisxldenის, gansakuTrebiT simsiვნesTan asocirebulis, ganviTarebis momatebulი riskis qveS (aseve ix. Tavi 2.6.1. klinikuri kvlevebi [2.6 arasasurveლი efeqtebi] *სისხლდენა*. avastiniT mkurnaloba samudamod unda iqnas Sewyvetili im pacientebSi, romlebsac ganuviTardebaT me-3 an me-4 xarisxis sisxldenის avastinis mkurnalobis dros.

pacientebi, romlebsac hqondaT aranamkurnalebi CNS-ის (centraluri nervuli sistema) metastazebi, procedurebis an niSnebisა da simptomebis suraTis gaTvaliswinebiT rutinulad iyvnen amorTulni avastinis klinikur cdebidan. amitom, CNS sisxldenის riskი prospectulad ar yofila Sefasebuli randomizebul klinikur cdebSi (aseve ix. Tavi 2.6.1. klinikuri kvlevebi [arasasurveლი efeqtebi [sisxldena]]). saWiroa moxdes pacientebis monitoringი CNS sisxldenის niSnebsა da simptomebize. avastiniT mkurnaloba unda Sewydes intrakranialuri (qalis Sida) sisxldenის SemTxvevaSi.

ar arsebobs informacia avastinis usafrTxoebaze im pacientebSi visac aqvT kongenitaluri hemoragiuli diaTezi, SeZenili koagulopaTia an im pacientebSi romlebic, iReben antikoagulantebis srul dozas Tromboembolizმის samkurnalod avastiniT mkurnalobis dawyebamde, imitom rom aseTi pacientebi amorTullni iqnen klinikuri kvlevebidan. amitom avastiniT mkurnalobis dawyeba aseT pacientebSi gansakutrebული sifrTxiliT unda moxdes. Tumca, im pacientebSi, romlebsac ganuviTardaT venuri Trombozi avastiniT mkurnalobis dros, ar yofila me-3 an ufro maRali xarisxis sisxldenის gaxSirebulი SemTxvevebi, varfarinisa da avastinis sruli doziT erTdrouli mkurnalobისა.

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

კიბოთი დაავადებული პაციენტების ი/ვ 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 ხევადასხვა ხარისხის დაქვეითება და შეუქცევადი სიბრმავეც კი.

pulmonuri sisxldena / hemoptizisi (ix. Tavi 2.6 arasasurveლი efeqtebi)

avastiniT mkurnalobis dros pacientebi, arawvrilujredovani filtvis kiboTi, SeiZleba iyvnen seriozuli da zog SemTxvevaSi fataluri, pulmonuri sisxldenის/hemoptizის

riskis qveS (ix. Tavi 2.6.1 კლინიკური კვლევები [2.6 არასასურველი ეფექტები] sisxldena). pacientebSi visac axlo periodSi hqondaT pulmonuri sisxldena/hemoptizisi ($>1/2$ Cais kovzi wiTeli sisxli) ar unda CautardeT avastiniT mkurnaloba.

hipertenzia

hipertenziis gaxSirebuli SemTxvevebi iqna aRწერილი pacientebSi, romlebsac utardebodaT avastiniT mkurnaloba. klinikuri usafrTxoebis monacemebi miuTiTebSi rom hipertenziis სიხშირე dozaze damokidebulი movlenaa. avastiniT mkurnalobის dawyebamde, უნდა მოხდეს უკვე arsebulი hipertენზიის ადეკვატური კონტროლი. ar arsebobs informacia avastinis efeqtze im pacientebSi, romlebsac aqvT gaukontrolebelი hipertenzia avastინიო მკურნალობის dawyebის dros. Avastინიო მკურნალობის dros rekomendebulia sisxლის wnevis monitoringი (aseve ix. Tavi 2.6.1 klinikური კვლევები [2.6 არასასურველი ეფექტები]).

umetes SemTxvevebSi, hipertenzia adeqvaturad kontroldeბოდა ინდივიდუალური პაციენტისათვის შესაფერისი, standartuli antihypertenziული საSualebeბიT. avastინიT mkurnaloba unda iqnas Sewyvetili samudamod Tu samedicinოდ mniSvnelovani hipertენზიის კონტროლი ვერ ხერხდება adeqvaturად antihypertenziული TerapiiT, an Tu pacients ganuviTarდა hipertენზიული კრიზი an hipertენზიული encefalopaTia (aseve ix. Tavi 2.6.1 klinikური cdebi da 2.6.2 post-marketingი [2.6 არასასურველი ეფექტები]).

Seqcevadi ukana encefalopaTiuri sindromi (PRES)

ავასტინიოტ ნამკურნალევ პაციენტატ შორის აღწერილი იქნა ukanaencefalopaTiuri sindromი (PRES) ganviTareბის იშვიათი შემთხვევები. ეს არის iSviaTi nevrologიური darRveva, romelic SeiZლება გამოვლინდეს მათ შორის Semdeგი niSneბიTa da simptomeბიT: გულყრები, Tavis tkivili, mentalური დარღვევები, mxedvelobის darRveva, an kortikalური სიბრმავე, asociრებული hipertენზიiT an mis gareSe. PRES-ის დიაგნოზის დადასტურება უნდა მოხდეს თავის tvინის ტომოგრაფიით, უმჯობესია მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფიით (მრტ). pacientebSi, visac ganuviTardeბაT PRES, konkretuli simptomeბის mkurnaloba, maT Soris hipertენზიის კონტროლი არის rekomედებული avastინის SewyvetasTan erTად. avastინიT mkurnalobის ganaxleბის usafrTxoeბა im pacientebSi, visac manamde ganuviTarda RPES, ar არის cnobili (aseve ix. Tavi 2.6.1 კლინიკური კვლევები და 2.6.2 post-marketingი [2.6 არასასურველი ეფექტები]).

arteriული Tromboembolizმი

klinikur კვლევებში arteriული Tromboembolizმის SemTxvevebi, maT Soris cerebrovaskularuli დარღვევები, gardamavali iSemiuri Seteva (TIA) da miokardialuri ინფარქტი (MI) iyo ufro ხშირი im pacientebSi, romlebic iRebdnen avastins qomioTerapiasTan kombinaciaSi im pacientebTan SedarebiT, romlebic iRebdnen mxolod qomioTerapias.

avastini unda iqnas samudamod Sewyvetili im pacientebSi, romlebsac ganviTardebaT arteriული Tromboembolizმის SemTxvevebi.

pacientebi romlebic iReben avastinsa da qemoTerapias erTad, aqvT arteriული Tromboembolizმის an diabetes istoria da arian 65 wels zeviT, arian arteriული Tromboembolizმის ganviTarebis momatebuli riskis qveS avastinis Terapiis dros. sifrTxile unda iqnas gamoCenili, rodesac ganixileba aseTi pacientebis avastiniT mkurnaloba.

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.

venuri Tromboembolizმი (ix. Tavi 2.6 arasasurveli efeqtebi)

ავასტინით მკურნალობისას patientebi SeiZleba iyvnen venuri Tromboembოლის, maT Soris pulmonuri embolizმის, ganviTarebis riskis qveS. avastini unda iqnas Sewyvetili im pacientebSi, visac aqvT sicocxlisTvis saSiSi (me-4 xarixsis) pulmonuri embolizმი, xolo patientebს $\leq$ me-3 xarixsiT, unda gaewioT monitoringi.

gulis SegubebiTi ukmarisoba (ix. Tavi 2.6 arasasurveli efeqtebi)

klinikuri კვლევები dros დაფიქსირებული იქნა gulis SegubebiTi ukmarisობის (CHF) შემთხვევები. სიმპტომები ვარირებდა მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის asimptomaturo kleბიდან მანიფესტირებულ CHF-mde, romelic saWiorebდა mkurnalobas an hospitalizacias.

avastiniT mkurnaloba საწიროა sifrTxილთ iseTi pacientebSi romlebsac aqvT klinikurad mniSvnelovani gulsixlZarRvTa daavadeba, iseTi rogoric aris winaswar arsebuli koronaruli arteriis daavadeba, an gulis SegubebiT ukmarisoba .

patientTa umravlesobas romlebsაც განუვითარდათ CHF, hqondaT metastazuri ZuZus kibo da manamde iyvnen namkurnalegi anTracikliniT, an Catarebuli hqondaT

wina radioTerapia გულმკერდის marcxena kedelze, ან აღენიშნებოდათ CHF-ის sxva risk-faqturebi.

pacientebSi AVF3694g-iT romlebsac miRebuli hqondaT mkurnaloba anTracikliniT da visac manmade ar miuRiaT anTraciklini, nebismieri xarixsis CHF-ის zrda ar yofila SemCneuli im jgufSi romelic iRebda anTraciklins + bevacizumabs im jgufTan SedarebiT rmelic iRebda mxolod anTraciklins. მე-3-ე xarixsis CHF-ის ufro xSiri SemTxvevები iqna დაფიქსირებული im jgufSi romelic iRebda bevacizumabs qemoTerapiasTan kombinaciaSi, vidre mxolod qimioTerapiis mimReb jgufSi. es Seesabameba sxva kvlevebis Sedegebs, sadac xdeboda metastazuri ZuZus kibos მკურნალობა anTraciklinis paralelurad miRebis gareSe (ix. Tavi 2.6.1 კლინიკური კვლევები [არასასურველი ეფექტები]).

neutropenia

momatebuli sixSire mwvave neutropeniis, febriluri neutropeniis an infeqciისა mwvave neutropeniiT (ფატალური შემთხვევების ჩათვლით), iqna aRniSnuli im pacientebSi, romlebic iRebden mkurnalobas რაიმე mielotoqsiuri qomooTerapiისა და avastinis kombinaciით, gansxvavebiT im pacientebisgan, romlebic iRebden mxolod qomooTerapias.

Wrilobis Sexorceba

avastinma SeiZleba uaryifiTi zegavlana iqonios Wrilobis Sexorcebaze. avastiniT mkurnaloba ar unda iqnas დაწყებული დიდი ქირურგიული operaciidan 28 dRis ganmavlobaSi an vidre ar moxdeba Wrilobis sruli Sexorceba. im pacientebs, romlebsac Wrilobis Sexorcebs garTuleბული აქვთ, avastiniT mkurnalobის dros, avastini unda SeuwydeT vidre Wriloba srulad ar Sexorcdeba. avastiniT mkurnaloba unda iqnas SeCerebuli gegmiuri operaciis dros (aseve ix. Tavi 2.6.1 klinikuri კვლევები [არასასურველი ეფექტები]).

ავასტინით მკურნალობის ფონზე აღწერილია მანეკროზებელი ფასციიტის იშვიათი შემთხვევები, ფატალური შემთხვევების ჩათვლით. ისინი ჩვეულებრივ მეორადი ხასიათისაა ჭრილობის შეხორცების გართულებების, გასტროინტესტინური პერფორაციის ან ფისტულის ჩამოყალიბების შემდეგ. მანეკროზებელი ფასციიტის განვითარების შემთხვევაში ავასტინით თერაპია უნდა შეწყდეს და პაციენტს დაუყოვნებლივ დაენიშნოს სათანადო მკურნალობა (იხ. ასევე თავი 2.6.2 პოსტ-მარკეტინგი [2.6 არასასურველი ეფექტები]).

proteinuria (ix. Tavi 2.6 arasasurveლი efeqtebi)

klinიკურ კვლევებში, proteinuriის შემთხვევების სიხშირე მაშალი იყო იმ პაციენტებში რომლებიც იმდენად ავსტინის ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იმდენად მხოლოდ ქიმიოთერაპიას. მე-4 ხარისხის proteinuria (ნეფროზული სინდრომი) იყო ისეთი ავსტინის მიმდებარე პაციენტებში. მე-4 ხარისხის proteinuriის შემთხვევაში, ავსტინით მკურნალობა სამუდამოდ უნდა იყოს შეწყვეტილი.

მომატებული მგრძნობიერების რეაქცია, ინფუზიის რეაქცია (იხ. ტაბ. 2.6.1 კლინიკური კვლევები და 2.6.2 post-marketing [2.6 არასასურველი ეფექტები])

პაციენტები შეიძლება იყვნენ ინფუზიის / მომატებული მგრძნობიერების რეაქციის განვითარების რისკის ქვეშ. რეკომენდებულია პაციენტებზე აქტიურად დამკვირვება bevacizumabის მიმდებარე დროს და მის შემდგომაც ისევე როგორც რეკომენდებულია ნებისმიერი თერაპიული humanizeბული მონოკლონური ანტისხეულის ინფუზიის დროს. თუ რეაქცია აღინიშნება, ინფუზია უნდა იყოს შეწყვეტილი და შესაბამისი მკურნალობა უნდა იყოს ჩატარებული. სისტემური წინა pre-medikაცია არ არის საჭირო.

საკვრის რისკის უმაღლესობა, შვილოსნობის უნარი (იხ. თავი 2.5.1 ორსულობა [2.5 გამოყენება სპეციალურ პოპულაციებში] და 2.6.1 კლინიკური კვლევები [2.6 არასასურველი ეფექტები])

ავსტინმა შეიძლება შეასუსტოს ქალის შვილოსნობის უნარი. ამიტომ, შვილოსნობის უნარის მქონე ქალთან, ავსტინით 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 შემთხვევაში კვლევა არ ჩატარებულა. თუმცა არ არსებობს მონაცემები, რომლებიც მიუთითებს ავსტინის გავლენაზე ავტომობილის ან სხვა მანქანა – დანადგარების მართვის უნარზე და აზროვნების უნარზე.

2.4.3. ურთერეაქციის სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთერეაქციის სხვა ფორმები

antineoplastic ნივთიერების ეფექტი bevacizumabის ფარმაკოკინეტიკაზე

პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური ანალიზით არ გამოვლენილა რაიმე კლინიკურად მნიშვნელოვანი ფარმაკოკინეტიკური ურთერეაქცია ავსტინსა და მასთან ერთად მიღებულ ქიმიოთერაპიას შორის. არ ყოფილა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კლინიკურად რელევანტური სხვაობა ავსტინის კლირანსის იმ პაციენტებში, რომლებიც იმდენად ავსტინით მონოთერაპიას იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იმდენად

avastins interferon alfa 2a-sTan an sxva qimioTerapiasTan (IFL, 5-FU/LV, karboplatin - paklitaqseli, kapecitabini doqsorubicini an cisplatini/gemcitabini) kombinaciaSi.

bevacizumabis efeqti sxva antineoplasturi nivTierebebis farmakokinetikaze

wamlis wamalze urTierTqmedebis კვლევის Sedegebi, AVF3135g, ar aCvena bavacizumabis mniSvnelovani efeqti irinotekanisa da misi aqtiuri metabolitebis SN38-is farmakokinetikaზე.

NP18587-is Sedegebma ar aCvena bevacizumabis mniSvnelovani efeqti kapecitabinisa da misi metabolitebis farmakokinetikaze, aseve oqsaliplatinis farmakokinetikaze, rac ganisazRvrebა Tavisufali da sruli platinis ganzomilebiT.

BO17705-is Sedegebma ar aCvena bevacizumabis mniSvnelovani efeqti interferon alfa 2a-s farmakokinetikaze.

BO17704-is Sedegebma ar aCvena bevacizumabis mniSvnelovani efeqti cisplatinis farmakokinetikaze.

pacientebs Soris მნიშვნელოვანი განსხვავებების და SezRuduli nimuSebis gamo, BO17704-is Sedegebi ar gvaZlevs myar daskvnebis gakeTebis saSualebas bevacizumabis zegavlenaze gemcitabinis farmakokinetikaze.

bevacizumabisa da sunitinibis malatis kombinacia

or klinikur kvlevaSi Tirkmlujredovani metastazuri karcinomis mqone pacientebSi, mikroangiopaTuri hemolizuri anemia (MAHA) iqna aRniSnuli bevacizumabisa (10 მგ/კგ ყოველ ორ კვირაში) da sunitibis malatis (50mg dReSi) kombinaciiT namkurnaleb 19-dan 7 pacientSi (10mg/kg or kviraSi erTxel).

MAHA aris hemolizuri darRveva romelic gamoixateba wiTeli ujredis fragmentaciiT, anemiiTa da TrombocitopeniiT. damatebiT, hipertenzia (maT Soris hipertenziuli krizi), momatebuli kreatini, da nevrologiuri simptomebi iqna aRniSnuli zogierT pacientSi. yvela es aRmoCena Seqcevadi iyo bevacizumabisa da sunitinibis malatis SeCerebiT (ix. hipertenzia, proteinuria, RPLS 2.4.1 TavSi [2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები]).

radioTerapia

ქიმიოთერაპიის (თემოზოლომიდი), რადიოთერაპიისა და ავასტინის ერთდროული გამოყენება შესწავლილი იქნა ფართო მასშტაბიან, III ფაზის, რანდომიზებულ, პლაცებო-კონტროლირებად კვლევაში BO21990, რომელშიც

ჩართულნი იყვნენ პაციენტები ახლადდიაგნოსტირებული გლიობლასტომით. ავასტინის უსაფრთხოების პროფილი აღმოჩნდა ისეთივე, როგორც იყო სხვა კვლევებში.

radioTerapiisa da avastinis erTdroulad miRebis usafrTxoeba da efeqturoba სხვა ჩვენებებისათვის არ არის განსაზღვრული.

2.5. gamoyeneba mosaxleobis specialur jgufebSi

2.5.1. orsuloba

angiogenezi cnobilia rogorc kritikulad mniSvnelovani nayofis ganviTarebisTvis. angiogenezis daTrgunvam avastinis miRebis Semdgom SeiZleba negatiurad imoqmedos orsulobaze.

არ არსებობს ორსული ქალების მონაწილეობით Catarebuli adeqvaturi ან kargad kontrolirebული კვლევა (იხ. Tavi 3.3.4 teratogenoba[3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება]). ცნობილია, რომ IgG kveTs placentis bariers, da avastins SeuZlia angiogenezis daTrgunva nayofSi. amitom, avastini არ უნდა იყნას gamoyenebuli orsulobის დროს. reproduციული ასაკის ქალებს, Sesაferისი kontrაციული ზომები არის rekomendebული avastinis Terapiის დროს. farmakokinetikის გაTvaliswineბით, kontrაციული ზომები rekomendebულია 6 Tvis manZilze avastinis bolo dozის მიReბიდან.

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. laqtacia

არ არის ცნობილი xდება Tu ara bevacizumabis gamoyofa adamianis rZeSi. imis gamo rom dedis IgG-s secrecia xდება rZeSi da avastins SeuZlia avnos bavSvis zrდასა და

ganviTarebas, qalebs unda mieceT rCeva Sewyviton ZuZuTi kveba avastiniT Terapiis dros. ZuZuTi kveba ar aris rekomendebuli 6 Tvis manZilze avastinis bolo dozis miRebidan.

2.5.3. pediatriuli gamoyeneba

bavSvebsa da mozardebSi avastinis usafrTxoeba da efeqturoba ar aris dadgenili.

2.5.4. geriatriuli gamoyeneba

ixileT Tavi 2.4.1 ზოგადი (2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები) arterialური Tromboembolizმის qveTavi.

2.5.5. Tirkmlis funqciis darRveva

Tirkmlis funqciis darRvevis mqone pacientebSi avastinis usafrTxoeba da efeqturoba ar aris Seswavlili.

2.5.6. RviZlis funqciis darRveva

RviZlis funqciis darRvevis mqone pacientebSi avastinis usafrTxoeba da efeqturoba ar aris Seswavlili.

2.6. arasasurveლი efeqtebi

2.6.1. klinikuri kvlevebi

klinikuri kvlevebi Catarda im pacientebSi, romlebsac hqondaT avTvisebiani daavadebebi da mkurnalobas უტარდებოდათ avastiniT, ZiriTadad qimioTerapiasTan kombinaciaSi. am TavSi მოცემულია დაახლოებით 5000 patientze ჩატარებული usafrTxoeბის profilის კვლევის შედეგები. post-marketinguli gamocdileბისTvis ix. Tavi 2.6.2 post-marketingი (2.6 არასასურველი ეფექტები). ix. Tavi 3.1.2 klinikuri/efeqturoბის kvlevebi (3.1 ფარმაკოკინამიკური მახასიათებლები) ZiriTadi kvleveბის detaleბისTvis, maT Soris kvlevis gegma da efeqturoბის ZiriTadi Sedegebi.

wamlis yvelaze seriozuli uaryofiTi reaқcieბი iyo:

- gastrointestenalური (kuW-nawlavis) perforacia [ix. Tavi 2.4.1 zogadi (2.4 gafrTxilebeბი)]
- sisxldena, maT Soris pulmonalური sisxldena/hemoptizisi, romelic ufro xSiria NSCLC pacientebSi [ix. Tavi 2.4.1 zogadi (2.4 gafrTxilebeბი)]
- arteriuli Tromboembolizმი [ix. Tavi 2.4.1 zogadi (2.4 gafrTxilebeბი)]

klinikური usafrTxoeბის monacemeბი miuTiTebს rom hipertenziisa da proteinuriol gamovloნებები avastiniT Terapiis dros aris dozaze damokideბული.

კლინიკურ ცდებში, ავასტინის მკურნალობის მიმდებარე პაციენტებში, ყველაზე ხშირად გამოვლენილი უარყოფითი რეაქცია იყო ჰიპერტენზია, დარღვილია ან სისუსტე, ფარდობითი და მუცლის ტკივილი.

ცხრილი 1 მოიცავს უამალთან ასოცირებული უარყოფითი ეფექტების მართვას სხვადასხვა ჩვენებით ავასტინით მკურნალობისას ქიმიოთერაპიის სხვადასხვა რეჟიმებთან კომბინაციაში. ეს რეაქციები ადრინდელ მინიმუმ 2%-იანი სხვაობით საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (NCI-CTC 3-5 ხარისხის რეაქციები) ან მინიმუმ 20%-იანი სხვაობით საკონტროლო ჯგუფთან (NCI-CTC 1-5 ხარისხის რეაქციები), ძირითადად კლინიკური კვლევებიდან ერთსა და იმავეს. უარყოფითი რეაქციები, რომლებიც მოცემულია ამ ცხრილში, ყოველი შემდეგ კატეგორიებში (ზალიან უარყოფითი $\geq 10\%$ და უარყოფითი $\geq 1\% - < 10\%$). უარყოფითი რეაქციები დამატებულია შესაბამის კატეგორიაში ყველა მოცემულ ცხრილში ყველაზე უარყოფითი შემთხვევის მიხედვით მთავარი კლინიკური კვლევებიდან ერთსა და იმავეს. თითოეული ჯგუფში უარყოფითი რეაქციები მოცემულია კლებადი სერიოზულობის მიხედვით. ზოგიერთი უარყოფითი რეაქცია არის ლათინურ ენაზე Terapias-თან ასოცირებული უარყოფითი რეაქცია (მაგ. ხელისუფლება - თერფის ერთდროულად აღმოცენების სინდრომი კაპეციტაბინთან და პერიფერული სენსორული ნევროპათია პაკლიტაქსელთან ან ოქსალიპლატინთან), თუმცა, არ არის გამოვლენილი მისი გამწვანება ავასტინით მკურნალობის ფონზე.

ცხრილი 1 უარყოფითი ზალიან უარყოფითი და უარყოფითი უარყოფითი რეაქციები

<i>organoebis ორგანოთა sistemis სისტემის (SOC)</i>	<i>klasi</i>	<i>NCI-CTC 3-5 ხარისხის რეაქციები ($\geq 2\%$ სხვაობა შესაბამის ჯგუფებში ერთ კლინიკურ ცდაში მთავარი)</i>		<i>yvela xarisxis რეაქცია</i>
		<i>Zalian xSiri</i>	<i>xSiri</i>	<i>($\geq 10\%$ სხვაობა შესაბამის ჯგუფებში ერთ კლინიკურ ცდაში მთავარი)</i>
<i>infeqciebi da infestaciebi</i>			sefsisi abscesi infeqcia	
<i>sisxlisa da limfuri sistemis funqciis დარღვევა</i>		febriluri neutropenia leikopenia neutropenia	anemia	

	Trombocitopenia		
metabolizmi da kvebis funqciis darRveva		dehidratacia	anoreqsia
nervuli sistemis darRveva	periferuli sensoruli neiropaTia	cerebrovaskularuli SemTxvevebi gulis wasvla Zilianoba Tavis tkivili	disgevsia Tavis tkivili
Tvalis funqciis darRvea			Tvalis funqciis darRvea momatebuli lakrimiacia
kardiologiuri funqciis darRveva		SegubebiTi kardiologiuri ukmarisoba supraventrikularuli (parkuW-zeda) taqikardia	
vaskularuli funqciis darRveva	hipertenzia	Tromboembolizmi (arteriuli) Rma venis Trombozi Sisxldena	hipertenzia
sunTqi, gul-mkerdis da mediastanaluri funqciis darRveva		pulmonuri embolizmi sunTqvis დარღვევა hipoqsia (Jangbadis ukmarisoba) cxviridan sisxldena	sunTqvis დარღვევა cxviridan sisxldena riniti
gastrointestenaluri funqciis darRveva	faRaraTi gulis revis SegrZneba	nawlavebis perforacia nawlavebis	Sekruloba stomatiti

	Rebineba	gauvaloba nawlavebis obstruqcia muclis Rrus tkivili kuW-nawlavis funqciis darRveva stomatiti	kolinjis sisxldena
<i>ენდოკრინული დარღვევები</i>			საკვერცხის უკმარისობა*
<i>kanisa da kanqveSa qsovilis funqciis darRveva</i>		xelisgul - terfis eriTrodifესთეზიის sindromi	eqsfoliaciuri dermatiti kanis simSrale kanis gauferuleba
<i>ConCx/kunTovani, SemaerTebeli qsovilisa da Zvlis funqciis darRveva</i>		kunTebis sisuste mialgia	arTralgia
<i>Tirkmlisa da saSardegzebis funqciis darRveva</i>		proteinuria saSardegze tragtis infeqcia	proteinuria
<i>zogadi darRvevebi da Seyvanis adgilis რეაქციები</i>	asTenia (sisuste) daRliloba	tkivili leTargia ლორწივანი garsis anTeba	cieb-cxeleba asTenia tkivili ლორწივანი garsis anTeba

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

damatebiTi informacia wamlis zogierT seriozul uaryofiT reaqtiaze:

avastiniT namkurnaleb pacientebSi NCI-CTC (zogadi toqsiurobis kriteriumi) toqsiurobis SefasebiT აღნიშნული იქნა wamlis Semdgomi uaryofiT reaqciebi. , SeniSnuli:

gastrointesnetaluri (kuW-nawlavis) perforacia (ix. Tavi 2.4.1 zogadi (2.4 gafrTxilebebi)

avastinil გამოყენება asociრbuli იყო gastrointesტინალური perforaciis seriozul SemTxvevebTan. Gastrointesტინალური perforacia დაფიქსირდა klinikურ კვლევებში 1%-ze nakleb SemTxvevebSi im pacientთა შორის, რომლებსაც აქვT mkerdis metastazuri kibo an arasqvamozuri, arawvrilujredovani filtvis kibo, 2%-mde pacientebSi metastazuri kolinjis-swori nawlavis kiboTi an metastazuri Tirkmelujredovani კიბოთი, ან ახლადდიაგნოსტირებული გლიობლასტომით და პაციენტებში საკვერცხის კიბოთი, რომლებიც იღებდნენ პირველი ხაზის მკურნალობას და 2.7%-მდე (გასტროინტესტინური ფისტულის და აბსცესის ჩათვლით) პაციენტებში მეტასტაზური კოლორექტალური კიბოთი. gastrointesnetalური perforaciis SemTxvevbi aseve iqna aRniSnuli pacientebSi მორეციდივე glioblastomiT. fatalური Sedegi iqna aRniSnuli gastrointesnetalური perforaciis seriozული SemTxvevebis mesamed nawilSi, რაც შეადგენს avastiniT namkurnalebi pacientebis 0.2%-1%.

am SemTxvevebis gamovლინებები იყო სხვადასხვა ტიპისა და სიმწვავის, da varirebda უბრალო rentgenis surათზე Tavisufali haeris aRmoCeniდან muclis RruSi, romelic alagda mkurnalobis gareSe, kuW-nawlavis perforaciამდე muclis Rrus abscesiTa da fatalური SedegebiT. zog SemTxvevebSi აღინიშნებოდა TandarTuli intraabdominalური anTebiTi procesი, an kuWis wylulovani daavadeba, simsiვური nekroziT, divertikulitiT an qemoTerapiასTan asociრbulი kolitiT. mizezSedegobrivi kavSiri avastinsa da intrabdominalურ anTebiT processა da kuW-nawlavis pefroracias Soris ar aris dadgenili.

fistula (ix. Tavi 2.4.1 zogadi (2.4 gafrTxileა და სიფრთხილის ზომები)

avastinis gamoyeneba asociრbulი iqna fistulis ganviTarebis seriozul SemTxvevebTan, maT Soris SemTxvevebTan რომლებიც dasrulda sikvdiliT.

avastinis klinikურ კვლევებში , kuW-nawlavis fistula iqna aRniSnuli SemTxvevebis 2%-Si metastazური kolinjisa da swori nawlavis kibos mqone pacientebSi, magram iyo ufro iSviaTi pacientebSi sxva tipis kiboTi. iSviaTad ($\geq 0.1\%$ -dan $< 1\%$ -mde) aRniSneboda sxva tipis fistulebi romelic moicavდა სხეულის სხვა ნაწილებს kuW-nawlavis traqtის გარდა (mag. Bronqopleuralური, urogenitalური, biliarული fistula). fistula aseve iqna aRniSnuli post-marketingul periodSi.

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

sisxldena

კლინიკურ კვლევებში, ნეპლსმიერი ჩვენებისას გამოყენების დროს , NCI-CTC me-3- me-5 ხარისხის sisxldenebis serTo SemTxvevebi meryeobda 0.4%-dan 5%-მდე avastiniT namkurnaleb pacientebSi, qimioTerapiis sakontrolo jgufTan SedarebiT, sadac SemTxvevebis done iyo 0-dan 2.9%-მდე. sisxldenის SemTxvevebi romlebic iqna aRniSnuli avastinis klinიკური კვლევების დროს ZiriTadad iyo simსivnesTan asocirebuli (ix. qveviT) სისხლდენები ან მკერდის მუკოკუტანური სისხლდენები (mag. epistaxisი).

simsivnesTan-asocirebuli sisxldena

მნიშვნელოვანი ან დიდი პულმონური სისხლდენა/hemoptizისი iyo სერიოზული ZiriTadad არავრულებადი ფილტვის სიმსივნის (NSCLC) მქონე პაციენტების კვლევაში. სეზონური რისკ-ფაქტორები მოიცავდა უკუდების სკვამოზური histologias, მკურნალობის რევმატიზმისა და ანთების საინფლამატორი პრეპარატებით, მკურნალობის ანთიკოაგულანტებით, სინთეზის რადიოტერაპიას, avastiniT Terapiას, ატერსკლოზის სინთეზის ისტორიას, სიმსივნის ცენტრული მდებარეობისა და რუების გაცემის სიმსივნის Terapiამდე ან მის განმავლობაში. პაციენტები არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის სიმსივნით ცნობილი სქვაძოზური ჰისტოლოგიით ან შერეული უჯრედოვანი ტიპით, ამორთული იყვნენ შემდგომი კვლევებიდან, ხოლო პაციენტები სიმსივნის უცნობი ჰისტოლოგიით ჩართულნი იყვნენ ამ კვლევებში.

pacientebSi არავრულებადი ფილტვის კიბოთი, გამოკლებით სკვამოზური histologiისა, ყველა ხარისხის SemTxveveათა სისხლდენის iyo 9%-მდე avastini ± qimioTerapiiT namkurnaleb pacientebSi, და 5% მხოლოდ qimioTerapiiT namkurnaleb pacientebSi. me-3-me-5 ხარისხის SemTxvevebi დაფიქსირდა im pacientTa 2,3%-ში, vinc itarebდა მკურნალობის avastini ±qimioTerapiis kombinაციით, gansxvavebiT <1%-სა, რომელიც aRiniSna მხოლოდ qemoTerapiiT namkurnaleb pacientebSi. დიდი ან მასიური პულმონური სისხლდენა/hemoptizისი სერიოზულად განვითარდეს მოულოდნელად. ასეთი პულმონალური სისხლდენის ორი მესამეი დასრულდა ფატალური Sedegით (ix. 2.4.1 ზოგადი [2.4 გარდასახვები და სიფრთხილის ზომები].

gastrointesnetaluri sisxldena, maT Soris kolinjis sisxldena da melena iyo დაფიქსირებული kolinjisa da swori nawlavis kibos mqone pacientebSi, da iqna Sefasebuli rogorc simsivnesTan asociრbuli sisxldena.

simsivnesTan asociრbuli sisxldena iSviaT შემთხვევებში iqna დაფიქსირებული simsivnis sxva tipebosa da ლოკალიზაციისას da moicavda centraluri nervuli sistemis sisxldenის SemTxvevebs im pacientebSi visac hqondaო centraluri nervuli sistemis metastazeბი da glioblastoma.

centraluri nervuli sistemis sisxldenის SemTxveveბი ცნს მეტასტაზების მქონე, ბევაციზუმაბით ნამკურნალევ პაციენტებში არ ყოფილა პროსპექტულად შესწავლილი რანდომიზებულ კლინიკურ კვლევებში. 13 dasruleბული randomizeბული klinikur კვლევის რეტროსპექტული ანალიზის monacemeბით pacientebSi sxvadasxva tipis simsivნიT, 3 pacients 91-dan (3.3%) tvინის metastazeბიT ganuviTarda centraluri nervuli sistemis sisxldena (yvela me-4 xarixsis) bevacizumabiT mkurnalobis dros, ხოლო 1 პაციენტს (me-5 xarixsis) 96 პაციენტიდან (1%) romlebic არ iRebდnen bevacizumabs. or mimdinare kvlevaSi pacientebSi, namkurnaleბი centraluri nervuli sistemis metastazeბიT, erTi SemTxveva me-2 xarixსილ sisxldenისა iyo SemCneuli bevacizumabiT namkurnaleბ 83 subieqtSi (1.2%) Sualeduri usafrTxoeბის analizis dros.

intrakranialuri (qalis Sida) sisxldena SeiZleba ganviTardes im pacientebSi glioblastomოს რეციდივით. kvlevaSi AVF3708g, centraluri nervuli sistemis sisxldena iyo aRniSnuli 2.4% (2/84) mxolod avastiniT namkurnaleბ pacientebSi (pirveli xarixsi); da 3.8%-Si (3/79) მათ შორის, vinc iyvnen namkurnaleბი avastiniTa da irinotekaniT (1, 2 da 4 xarixsi).

avastinis yvela klinikur kvlevaSi, mukokutaneuri sisxldena iyo SemCneuli avastiniT namkurnaleბი patientebis 50%-Si. yvelaze xSirad iyo NCI-CTC pirveli xarixsis epistqsისი romelic gagrZelda 5 wuTze nakleბი, შეწყდა samedicino Carevis gareSe da ar saWiroebda avastinis mkurnalobის reJimის Secvlas. klinikuri usafrTxoeბის monacemeბი miuTiTeben, rom mukokutaneuri sisxldeneბის SemTxvevaTa umetesoba (mag. epistqsისი) SesaZloa iyos dozaze damokideბული.

aseve aRiniSna ufro iSviaTi mcire mukokutaneuri sisxldenის SemTxveveბი sxეulის sxva adgileბidan, rogoric aris gingivuri sisxldena da vaginaluri sisxldena.

hipertenzia (ix. Tavi 2.4.1 zogadi [2.4gafTxilebeბი და სიფრთხილის ზომები])

hipertenziის (yvela xarixsis) momateბული sixSire 34%-mde iqna aRniSnuli im pacientebSi, romlebic gadiodnen mkurnalobas avastiniT, SedareბიT 14%-sa sakontrolo jgufSi. klinikur kvleveბSi yvela Cvenebის mixedviT mesame da meoTxე

xarixsis NCI-CTC hipertenziis saerTo SemTxvebi, im pacientebSi romlebic iRebden avastins, meryeobda 0.4%-dan 17.9%-mde. me-4 xarixsis hipertenzia (hipertenziuli krizi) aRiniSna avastiniT namkurnalebi pacientebis თითქმის 1.0%-ში, ხოლო 0.2%-ში mxolod qimioTerapiis jgufSi.

hipertenzia zogadad iyo adeqvaturad kontrolirebadi oraluri anti - hipertenziuli preparebiT, iseTebiT rogoricaa angiotenzinibis გარდამქმნელი ფერმენტის onhibitorebo, diuretikebo da kalciumis arxis blokatorebo. SemTxvebi iSviaTad moiTxovda avastinis miRebis Sewyvetas an hospitalizacias.

hipertenziuli encelopalopaTiis iSviaTi SemTxvebi iqna aRniSnuli, zogi maTgani iyo fataluri (ix. Tavi 2.4.1 zogadi [2.4 gafrTxilebebi და სიფრთხილის ზომები]). avastinTan asocirebuli hipertenziis riski ar iyo korelaciaSi pacientis sawyis zogad mdgomareobasTan, arsebul daavadebasTan an paralelur TerapiasTan.

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.

Tromboembolizmi

arteriuli Tromboembolizmi

arteriuli Tromboembolizmis momatebuli sixSire, maT Soris cerebrovaskularuli SemTxvebi, miokardiumis dazianeba, gardamavali iSemiuri Setevebi, da sxva arteriuli Tromboemboliuri SemTxvebi, iqna aRniSnuli pacientebSi, romlebic gadiodnen avastiniT mkurnalobas სხვადასხვა ჩვენების გამო.

klinikur kvlebebSi, SemTxvevebis saerTo done iyo 5.0% avastiniT namkurnaleb pacientebSi, SedarebiT 1.7%-sa qimioTerapiis sakontrolo jgufSi. fataluri Sedegi iqna aRniSnuli avastinisa da qimioTerapiis mimRebi pacientebis 0.8%-Si, SedarebiT 0.5%-sa mxolod qimioTerapiis jgufSi. cerebrovaskularuli SemTxvebi (maT Soris gardamavali iSemiuri Setevebi) iyo aRniSnuli avastiniT namkurnalebi pacientebis 2.3%-Si, SedarebiT 0.5%-sa sakontrolo jgufSi: miokardiumis dazianeba iyo aRniSnuli avastiniT namkurnalebi pacientebis 1.4%-Si SedarebiT 0,7%-sa - sakontrolo jgufSi.

klinikur kvlevaSi, AVF2192g, CarTulni iyvnen pacientebi metastazuri kolinjisa და swori nawlavis kiboTi, romlebic ar iyvnen irinotekaniT mkurnalobის candidatebi, am sacdel kvelვაSi, arteriuli Tromboemboliis SemTxvebi iqna aRniSnuli avastinis

pacientebis 11%-Si (11/100), SedarebiT 5.8%-sa (6/104) qimioTerapiis sakontrolo jgufSi.

არაკონტროლირებად კლინიკურ კვლევაში, AVF3708g, რეციდიული გლიობლასტომის მქონე პაციენტების მონაწილეობით, არტერიული თრომბოემბოლიზმის შემთხვევები აღინიშნა 6.3% (5/79) -ში პაციენტებისა, რომლებიც იღებდნენ ავასტინს ირინოტეკანთან კომბინაციაში, ხოლო 4.8% (4/84) - ში იმ პაციენტებისა, რომლებიც იღებდნენ მხოლოდ ავასტინს.

venuri Tromboembolizmi

klinikur kvlebebSi yvela Cvenebis CaTvliT, venuri Tromboembolizmis saerTo SemTxvevebi meryeobda 2.8%-dan 17.3%-mde avastinis jgufSi SedarebiT 3.2%-dan 15.6%-mde qemoTerapiis sakontrolo jgufisa. venuri Tromboembolizmis SemTxvevebi moicavda Rma venis Tromboza da pulmonur embolizms.

me-3 - me-5 xarixis venuri Tromboembolizmis SemTxvevebi iqna aRniSnuli pacientebis 7.8%-mde im pacientebSi, romlebic mkurnalobas gadiodnen qimioTerapias $\pm$ bevacizumabiT, SedarebiT 4.9%-Si im pacientebisa romlebic iRebden mxolod qimioTerapias. pacientebi, romlebsაც ქონდათ venuri Trombozis SemTxvevebi, SeiZleba iyvnen მისი xელახი განვითარების მომთხრობის რისკი qვეS avastinos qimioTerapiასTan kombinaciaSi მიRebis შემთხვევაში, SedarebiT mxolod qimioTerapiiT mkurnalobასთან.

კლინიკურ კვლევაში BO21990, მე- 3-5 ხარისხის თრომბოემბოლიზმის მოვლენები აღინიშნა 7.3% -ში პაციენტებისა ახლადდიაგნოსტირებული გლიობლასტომით, რომლებიც იღებდნენ ავასტინს ქიმიოთერაპიასთან და რადიოთერაპიასთან კომბინაციაში, ხოლო 8.1%-ში პაციენტებისა, რომლებიც მკურნალობდნენ მხოლოდ ქიმიოთერაპიით ან რადიოთერაპიით.

gulis SegubebiTi ukmarisoba

დღემდე ჩატარებულ avastinis klinikur kvlebebSi, gulis SegubebiTi ukmarisoba (CHF) aRniSnuli iqna yvela Cvenebis მქონე პაციენტებს შორის, magram umetesad gamovlinda im pacientebSi, romlebsაც hqondaT metastazuri ZuZus kibo. III fazis oTx kvlevaSi (AVF2119g, E2100, BO17708 da AVF3694g) im pacientebSi, romlebsაც hqondaT metastazuri ZuZus kibo me-3 an ufro maRali xarixis CHF , iyo aRniSnuli avastinisa da qimioTerapiis kombinaciiT namkurnalebi pacientebis 3.5%-Si, SedarebiT 0.9%-sa sakontrolo jgufში. im pacientebis, romlebic kvlevaSi AVF3694g iRebden anTraciklins bevacizumabTan paralelurad, me-3 an ufro maRali xarixis CHF-is SemTxvevebi hqondaT Tanabari bevacizumabisa da sakontrolo jgufebisa, metastazuri ZuZus kibos sxva msgavs cdebSi: 2.9% anTraciklini + bevacizumabis jgufSi da 0% anTraciklins + placebos jgufSi. damatebiT, AVF3694g

kvlevaSi yvela xarixsis CHF SemTxvevebi iyo msgavsi anTraciklins+avastini (6.2%) da anTraciklins+placebo (6.0%) jgufebSi.

pacientebis umravlesobas, romlebsac ganuviTardaT გულის შეგუბებითი უკმარისობა (CHF) mBC kvlevis dros, Sesabamisi samedicino Terapiis Semdeg აღენიშნათ simptomebis da/an marcxena winagulis funqciis გაუმჯობესება.

avastinis klinikuri კვლევების umravlesobaSi, pacientebi, romlebsac უკვე hqondaT NYHAII-IV-s CHF- iyvnen გამოთიშული კვლევებიდან. Sesabamisad informacia ar arsebobs CHF მქონე populaciis riskebis Sesaxeb.

manamde anTraciklinis eqspozicia da/an dasxiveba mkerdის wina kedelze SeiZleba iyos risk-faqtori CHF-is ganviTarebisTvis (ix. Tavi 2.4.1 zogadi [2.4 gafrxilebebi და სიფრთხილის ზომები]).

გულის შეგუბებითი უკმარისობის სიხშირე მომატებული იყო კლინიკურ კვლევაში, რომელშიც მონაწილეობდნენ დიფუზური დიდი B უჯრედული ლიმფომის მქონე პაციენტები იმ შემთხვევაში, თუ ისინი იღებდნენ ბევაციზუმაბს დოქსორუბიცინის კუმულაციურ დოზასთან ერთად, რომელიც იყო მეტი 300 მგ/მ²-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.

Wrilobis Sexorceba (ix. Tavi 2.4.1 zogadi [2.4 gafrTxilebebi და სიფრთხილის ზომები])

radganac avastins SeuZlia uaryofiTad imoqmedos Wrilobis Sexorcebaze, pacientebis visac ჩატარდათ mniSvnelovani operacia avastiniT mkurnalobis dawyebamde 28 dRiT adre არ იყვნენ ჩართული III fazის kvlevisSi.

mCRC-s klinikuri cdebis dros momatebuli riskი post-operaciuli sisxldenisa an Wrilobis Sexorcebis garTulebebisa ar iyo aRniSnuli im pacientebSi, romlebsac ჩატარებული hqondaT mniSvnelovani operacia 28 - 60 dRiT adre avastiniT mkurnalobis dawyebamde. post-operaciuli sisxldenის moxSirebulი SemTxvevebi და Wrilobis Sexorcebis garTulbebi gamovlinda 60 dRis manZilze mniSvnelovani operaciidan, Tu pacienti gadioda avastiniT mkurnalobas operaciis dros. SemTxvevebi meryeobda 10%-dan (4/40) 20%-mde (3/15).

lokalurad morecidive და metastazuri ZuZus kibos kvlevisSi, me-3 და me-5 xarixsis Wrilobis Sexorcebis garTulebebi iqna aRniSnuli avastinis mimRebi pacientebis 1.1%-mde, SedarebiT 0.9%-sa sakontrolo jgufის pacientebisa.

im pacientebis kvelebsi, visac ganuaxlda glioblastoma (kvleva AVF3708g) post - operaciuli Wrilobis Sexorcebis garTulebis (kraniotomiis adgili kideebis gaxsna da cerebrospinaluri (zurgis tvinis) siTxis Jonva) SemTxvevebi iyo mxolod avastiniT namkurnalebi pacientebis 3.6%-Si da 1.3%-Si im pacientebisa romlebic iRebden avastins plus irinotekans.

პაციენტებში ახლადდიაგნოსტირებული გლიობლასტომით (კვლევა BO21990) მე-3-5 ხარისხის პოსტოპერაციული ჭრილობის შეხორცების გართულებების (კრანოტომიის შემდგომი გართულებების ჩათვლით) ინსიდენსი იყო 1.5% ავასტინის, ქიმიოთერაპიის და რადიოთერაპიის კომბინაციის დროს, ხოლო 0.7% მხოლოდ ქიმიოთერაპიით ან რადიოთერაპიით მკურნალობისას.

proteinuria (ix. Tavi 2.4.1 zogadi [2.4 gafrTxilebebi და სიფრთხილის ზომები])

klinikur cdebSi, proteinuria iqna aRniSnuli 0.7%-დან 38%-მდე avastinis mimReb pacientebSi. misi simZimis xarixi meryeobda klinikuri asimptomuri formiT dawyebuli, gardamavali, proteinuriis niSnebis CaTvliT da nefrozuli sindromiT damTavrebulი. მე-3 ხარისხის proteinuria iyo aRniSnuli namkurnalebi pacientebis <3%-Si; Tumca, aRniSnuli iqna 7%-Si im pacientebisa, romlebsac CautardaT mkurnaloba Sors wasuli da/an metastazur Tirkmlujredovan karcinomaze. მე-4 ხარისხის proteinuria (nefrozuli sindromი) iqna aRniSnuli namkurnalebi pacientebis 1.4%-Si. proteinuria, romelic aRiniSneba avastinis klinikur kvelebsi, ar iyo asociრebuli Tirkmlis funqciis darRvevasTan da iSviaTad moiTxovda avastinis Terapiis samudamod Sewyvetas.

pacientebi hipertenziis istoriit SeiZleba iyvnen proteinuriis ganviTarebis momatebuli riskis qveS avastiniT mkurnalobis dros. aris monacemebi, romlebic miuTiTebS rom pirveli xarixის proteinuria SeiZleba iyos avastinis dozasTan dakavSirebulი. avastinis rekomendebulia Terapiis dawyebamde, proteinuriazე Semowmeba. klinikuri kvelebis umetesobaSi, SardSi cilis donem $\geq 2\text{g}/24\text{sT}$ -Si saWiroebda avastiniT Terapiis SeCerebas protinuriis koreqciამde $< 2\text{g}/24\text{sT}$ -Si.

momatebulი mgrZnobeloba, infuziis reaqciebi (ix. Tavi 2.4.1 zogadi [2.4 gafrTxilebebi და სიფრთხილის ზომები]) და Tavi 2.6.2 post-marketingი [2.6 arasasurveli efeqtebi])

zogierT klinikur kveლაSi anafilaqsiuri და anafilaqtoiduri tipis reaqciebi ufro xSirad iqna aRniSnuli im pacientebSi, romlebic iRebden avastins qimioTerapiასTan kombinaciaSi, im pacientebTan SedareბiT, romlebic iRebden mxolod qimioTerapiას. ამ რეაქციების SemTxvevebi avastinis zogierT klinikur kveლაSi xSiri iyo (bevacizumabiT namkurnalebi pacientebis 5%-მდე).

საკვერცხის უკმარისობა/ფერტილობა (იხ თავი 2.4.1 ზოგადი [2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები] და 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 ≥ 30 mIU/მლ და უარყოფითი β -HCG ორსულობის ტესტი. საკვერცხის უკმარისობის ახალი შემთხვევები უფრო ხშირი იყო ბევაციზუმაბის ჯგუფში. ბევაციზუმაბით მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ საკვერცხის ფუნქცია აღუდგა ქალების უმრავლესობას. ბევაციზუმაბით ხანგრძლივი მკურნალობის გავლენა ფერტილობაზე უცნობია.

xandazmuli patientebi

randomizebul klinikur kvlebebSi > 65 wlis asaki asocirebuli iyo arteriuli Trombeomboliuri movlenebis, maT Soris cerebrovaskularuli movlenebis, miokardiumis infarqtis da gardamavali cerebruli iSemiis, ganviTarebis riskis matebasTan < 65 asakis patientebTan SedarebiT. (ix. Tavi 2.4.1 zogadi [2.4 gafrTxilebebi და სიფრთხილის ზომები]) და 2.6.1 klinikuri კვლევები [2.6 არასასურველი ეფექტები] Tromboembolizmi). sxva reaqciebi momatebuli sixSiriT 65 wels zeviT myof patientebSi iyo me-3-me-4 xarisxis leukopenia და Trombocitopenia; yvela xarisxis neutropenia, faRaraTi, Rebineba, Tavis tkivili და daRliloba.

avastinTan asocirebuli gverdiTi movlenebis (gastrointestinuri perforacia, Wrilobis Sexorcebis garTulebebi, hipertenzia, proteinuria, sisxldena და gulis SegubebiTi ukmarisoba) sixSiris mateba ar aRniSnula kolinjis ან swori nawlavis metastazirebadi kibos mqone xanSiSesul patientebSi (> 65 weli) avastiniT namkurnaleb ≤ 65 asakis poatientebtan SedarebiT.

2.6.1.1. laboratoriuli anomaliebi

neitrofilebis Semcirebuli ricxvi, sisxlis TeTri ujredebis Semcirebulი ricxvi და SardSi cilis arseboba SeiZleba iyo asocirebuli avastiniT mkurnalobasTan.

klinikur kvlebebSi, me-3 და me-4 xarisxis laboratoriuli anomaliebis matebis ($\geq 2\%$) SemTxvevebi iqna aRniSnuli im patientebSi, romlebic iyvnen avastiniT namkurnalebi, SedarebiT im patientebTan romlebic iyvnen sakontrolo jgufebSi: hiperglikemia, Semcirebulი hemoglobini, hiperkaliemia, hiponatriemia, sisxlis TeTri ujredebis ricxvis kleba, momatebulი proTrombinis dro (PT), ნორმალიზაციის ინდექსი.

2.6.2. post-marketingi

cxrili 2 uaryofiTi reaqciebi romlebic aRiniSna post-marketingul periodSi

organoTa sistemis klasi	reaqciebi (sixSire*)
nervuli sistemis darRvevebi	hipertenziuli encelopaTia (Zalian iSviaTi) (aseve ix. Tavi 2.4 gafrTxilebebi და სივრთხილის ზომები და Tavi 2.6.1 klinikuri kvlevebi [2.6 arasasurveli efeqtebi]) შექცევადი ukana leikoencefalopaTiuri sindromi (iSviaTi) (ix. Tavi 2.4 gafrTxilebebi და სივრთხილის ზომები)
vaskularuli darRvevebi	Tirkmlis Trombuli mikroangiopaTia, klinikurad gamovlinda rogorc proteinuria (sixSire ar aris cnobili). damatebiTi informaciisTvis proteinuriis Sesaxeb ix. Tavi 2.4 gafrTxilebebi და სივრთხილის ზომები და proteinuria TavSi 2.6.1 klinikuri kvlevebi [2.6 arasasurveli efeqtebi]).
darRvevebi, gul-mkerdis, medastinaluri და sasunTqi sistemis mxriv	cxviris Zgidis perforacia (sixSire ar aris cnobili) pulmonaluri hipertenzia (sixSire ar aris cnobili) disfonia (xSiri)
gastrointestinuri darRvevebi	kuW-nawlavis wyluli (sixSire ar aris cnobili)
ჰეპატობილიარული დარღვევები	ნაღვლის ბუმტის პერფორაცია (სიხშირე არ არის ცნობილი)
imunuri sistemis darRvevebi	momatebuli mgrZnobeloba, infuziis reaqcia (sixSire ar aris cnobili); Semdegi SesaZlo Tanmdevi gamovlinebebiT: dispnoე/gadნელებული sunTqva,simxurvale/siwiTle/gamonayari, hipotenzia და hipertenzia, Jangbadio სისხლის გაუერებლობა, tkivili gul-mkerdis areSi, cieba და გულისრევის SegrZneba/Rebineba.

mxedvelobis
darRvevebi (aRniSnuli
iqna dauSvebeli
intravitruli gziT
gamoyenebisas)

infeqciuri endofTalmiti (sixSire ar aris
cnobili); Tvalis Sida anTeba, iseTi
rogoricaa steriluri endofTalmiti, uveiti da
vitriti (sixSire ar aris cnobili); baduris
აშრევება (sixSire ar aris cnobili);
baduris pigmentis epiTeluri darRveva
(sixSire ar aris cnobili); Tvalis Sida
momatebuli wneva (sixSire ar aris
cnobili); Tvalis Sida sisxldena rogoricaa
miniseburi sisxldena an/da baduris
sisxldena (sixSire ar aris cnobili);
koniuktivuri sisxldena (sixSire ar aris
cnobili).

ოზსერვაციული მონაცემთა ბაზის
კვლევამ¹ 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
არავალიდირებული შერევისის
მეთოდების⁵, ასევე შენახვის და
არასათანადო გამოყენების გამო,
ბევრ პაციენტში აღწერილი იქნა
სერიოზული თვალისმიერი
გვერდითი ეფექტები (ინფექციური
ენდოფთალმიტისა და თვალის სხვა

სისტემური მოვლენები (აღწერილი არასათანადო ინტრავეიტრეალური გამოყენებისას)	ანთებითი მდგომარეობების ჩათვლით). ობსერვაციული მონაცემთა ბაზის კვლევამ¹ 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 თვალსაზრისით². რანდომიზებულმა კონტროლირებულმა კვლევებმა, რომლებსიც ხდებოდა პაციენტების ასაკობრივი სველი მაკულური დეგენერაციით ავასტინის სატანადო და არასატანადო გამოყენების შედარება³ 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).
--	--

დარღვევები საყრდენ- მამოძრავებელი სისტემის მხრივ	ავასტინით ნამკურნალევ პაციენტებში აღწერილია ქვედა ყბის ოსტეონეკროზის შემთხვევები უმეტესწილად ბიფოსფონატების თანმხლები ან წინამორბედი გამოყენების შემთხვევებში.
ინფექცია და ინფესტაცია	მანკროზებელი ფასციიტი, ჩვეულებრივ მეორადი ხასიათის ჭრილობის შეხორცების გართულებების, გასტროინტესტინური პერფორაციის ან ფისტულის ჩამოყალიბებისა (იშვიათი) (იხ. ასევე თავი 2.4.1 ზოგადი [2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები])

PP*sadac dazustebulia, sixSire miRebuli iqna klinikuri kvlevis monacemebidan.

¹ 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

² 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

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

⁴ ერთ შემთხვევაში აღწერილია ინფექციის გავრცელება თვალის გარეთ, რამაც გამოიწვია მენინგოენცეფალიტი

⁵ თვალის სერიოზული ანთების კლასტერის ჩათვლით, რამაც გამოიწვია სიბრმავე კიბოსსაწინააღმდეგო ქიმიოთერაპიული ინტრავენური საშუალებების არასათანადო გამოყენების შემდეგ.

2.7. გადადგომის დოზა

ყველაზე მაღალი დოზა, რომელიც გამოცდილი იქნა ადამიანებზე (20mg/kg სხეულის მასაზე 2 კვირის ინტერვალით, ი/ვ), იყო ასოცირებული მკურნალობის ტარების დროს პაციენტის.

3. ფარმაკოლოგიური თვისებები და ეფექტი

3.1. ფარმაკოდინამიური თვისებები

3.1.1. moqmedebis meqanizmebi

avastini (bevacizumabi) es aris humanizebuli rekombinantuli monoklonuri antisxeuli, romelic SerCeviTad ukavSirdeba da aneitralebs adamianis vaskularuli endoTeluri zrdis faqtoris (VEGF) биологиur aqtivobas. bevacizumabi Seicavs adamianis CarCo regionebs Tagvis humanizebuli antisxeulis komplemeturad ganmsazRvreli regionebiT, romelic ukavSirdeba VEGF-s. bevacizumabi mzaddeba rekombinantuli dnm-is teqnologiiT Cinuri zRvis goWis sakvercxis ZuZumwovari ujredebis eqspresiiis sistemaSi, sadac media Seicavs antibiotik gentamicins. purifikaciis procesi Seicavs virusis identifikaciis da ganadgurebis specifikur safexurebs. saboloo produqtSi gentamicinis deteqcia xdeba ≤ 0.35 ppm-ze. bevacizumabi Sedgeba 214 aminomJavisgan, molekuluri wona daaxloebiT 149 000 daltonia.

avastini Trgunavs VEGFEGF-s SekavSirebas mis receptorebTan F1t-1 da KDR, endoTeluri ujredebis zedapirze. VEGF биологиuri aqtivobis neitralizacia aqveiTebis simsiwnis vaskularizacias da, Sesaqbamisad, simsiwnis zrdas. bevacizumabis an Tagvis antisxeulis Seyvanas simsiwnis qsenotransplantatur modelebSi ubewvo TagvebSi Tan axlda Zlieri simsiwnis sawinaaRmdego aqtivoba adamianis simsiwneebis mimarT, maT Soris kolinjis, ZuZus, pankreasis da prostatis. metastazirebadi daavadebis progresirebis daiTrguna da vaskularuli SeRwevadobis Semcirda.K

klinikuri/efeqturebis kvlevebi

swori nawlavisa da kolinjis metastazuri simsiwne (mCRC)

avastinis rekomendebuli dozis (5mg/kg sxeulis masaze or kviraSi erTxel) usafrTxoeba da efeqtureba swori nawlavisa da kolinjis metastazuri karcinomis dros iqna Seswavlili sam randomizebul, aqtiurad-kontrolebad klinikur kvlevaSi ftoropirimidinze damyarebuli pirveli xazis qimioTerapiasTan kombinaciaSi. avastini kombinirebuli iqna qimioTerapiul reJimTan:

- AVF2107g: yovelkvireuli cikli irinotekani/bolusi 5 – ftorouracili/leikovorini (IFL mkurnaloba) yoveli 6 kviriani ciklis 4 kviris ganmavlobaSi
- AVF0780g: bolusi 5- ftorouracili/leikovorini (5-FU/LV) kombinaciaSi yoveli 8 kviriani ciklis 6 kviris ganmavlobaSi (rozvel parkis kursi).
- AVF2192g: bolusi 5- ftorouracili/leikovorini (5-FU/LV) kombinaciaSi yoveli 8 kviriani ciklis 6 kviris ganmavlobaSi (rozvel parkis reJimi) pacientebSi, romlebic ar iyvenen irinotekaniT pireli rigis mkurnalobisaTvis optimaluri kandidatebi

.

ori damatebiTi kvleva Catarda metastazuri swori nawlavisa da kolinjis karcinomis pirvel (NO16966) da meore xazSi (E3200) samkurnalod, avastinis miReba xdeboda dozirebis Semdegi kursiT, kombinaciaSi FOLFOX-4 (5FU/LV/oqsaliplatini) da XELOX (kapecitabini/oqsaliplatini):

- NO16966: avastini 7.5mg/kg sxeulis masaze yovel 3 kviraSi oralur kapecitabinTan da o/3 oqsaliplatiniTan (XELOX) kombinaciaSi an avastinis 5mg/kg yovel 2 kviraSi leukovorins ± 5-fluorouracilis bolus kombinaciaSi, romelsac mosdevs 5-fluorouracilis infuzia, o/3 oqsaliplatiniTan (FOLFOX-4).
- E3200: avastini 10mg/kg sxeulis masaze yovel 2 kviraSi, leukovorinTan da 5-fluorouracilis bolusTan kombinaciaSi, rasac mosdevs 5-fluorouracilis infuzia o/3 oqsaliplatiniTan (FOLFOX-4) kombinaciaSi.

AVF2107g

es iyo III fazis randomizebuli, ormagi brma, aqtiurad kontrolirebadi klinikuri kvleva, romelic afasebda avastins IFL-Tan kombinaciaSi, rogorc pirveli xazis Terpiis saSualebas swori nawlavis an kolonjis metastazuri karcinomis samkurnalod. 813 pacienti iyo randomizebuli raTa mieRoT IFL + placebo (jgufi 1) an IFL + avastini (5mg/kg yovel 2 kviraSi, jgufi 2). mesame jgufi romelic Sedgeboda 110 pacientisgan iRebda bolus 5-FU/LV + avastins (jgufi 3). pacientebis CarTva mesame jgufSi Sewyda protokoliT gaTvaliswinebuli procuderebis Sesabamisad, rogorc ki dadasturda avastini + IFL reJimis usafrTxoeba da miCneul iqna misaRebad.

efeqturobis pirveladi parametri iyo saerTo gadarCenadoba. avastinis damatebam IFL-Tan statistikurad sarwmunod gazrda saerTo gadarCenadobis, progresirebis gareSe gadarCenadobisa da saerTo pasuxis sixSiris maCveneбели (ix. cxrili 3 detalebisTvis). avastinis klinikuri efeqturoba gadarCenadobis TvalsazrishiT aRiniSna winaswar gansazRvrul pacientebis qvejgufebSi, maT Soris jgufebi asakis, sqesis, Sromisunarianobis statusis, pirveladi simsiwnis lokalizaciis, procesSi CarTuli organoebis raodenobis da metastazirebadi daavadebis xangrZlivobis mixedviT

cxrili 3 AVF2107g kvlevis efeqturobis Sedegebi

	<u>AVF2107g</u>	
	jgufi 1 IFL + placebo	jgufi 2 IFL + avastin ^a
patientTa ricxvi	411	402
<u>saerTo gadarCenadoba</u>		
mediana (TveebSi)	15.6	20.3
95% sandoobis intervali	14.29 – 16.99	18.46 – 24.18
riskis koeficienti ^b	0.660 (p-maCvenebeli = 0.00004)	
<u>meoradi gamosavali: progresiis gareSe gadarCenadoba</u>		
mediana (TveebSi)	6.2	10.6
riskis koeficientib	0.54 (p- maCvenebeli < 0.00001)	
saerTo pasuxis sixSire	34.8%	44.8%
	(p- maCvenebeli = 0.0036)	
a 5 mg/kg yovel 2 kviraSi		
b sakontrolo jgufTan SedarebiT		

110 patientSi, randomizebul me-3 jgufSi (5-FU/LV + avastini) patientebis CarTvis Sewyvetamde, saSualo saerTo gadarCenadoba iyo 18.3 Tve, da saSualo progresirebis gareSe gadarCenadoba iyo 8.8 Tve.

AVF2192g

es iyo II fazis randomizebuli, ormagi brma, aqtiurad kontrolirebadi klinikuri kvleva romelSic Seswavlili iqna avastini 5-FU/leukovorinTan kombinaciaSi rogorc pirveli xazis samkurnalo saSualeba kolinjisa da swori nawlavis metastazuri kibos samkurnalod im patientebSi, vinc ar iyo optimaluri kandidati pirveladi mkurnalobisTvis irinotekaniT. 105 patienti iyo randomizebuli 5-FU/LV+placebo jgufisTvis da 104 patienti iyo randomizebuli 5-FU/LV avastinisTvis (5mg/kg yovel or kviraSi). mkurnaloba grZeldeboda daavadebis progresirebamde.

avastinis 5 mg/kg yovel or kviraSi damateba 5-FU/LV reJimze aisaxa obieqturi pasuxisa da sicocxlis xangrZlivoba progresirebis niSnebis gareSe momatebaSi, agreTve aRiniSna sicocxlis xangrZlivobis momatebis tendecia mxolod 5-FU/LV reJimTan SedarebiT.

NO16966

es iyo III fazis randomizebuli, ormagi brma (bevacizumabis), klinikuri kvleva romlSic Seiswavleboda 7.5 mg/kg avastini oralur kopacitabinTan da intravenur oqsaliplatinTan kombinaciaSi (XELOX), romlis miRebac xdeboda 3 kviriani cikliT; an 5mg/kg avastini leukovorinTan kombinaciaSi bolus 5-fturouracilTan, romelsac mosdevda 5-fturouracilis infuzia, intravenuli oqsaliplatinTan (FOLFOX-4), miReba xdeboda 2 kviriani cikliT. kvleva Sedgeboda ori nawilisgan: sawyisi ara brma (nawili I) sadac patientebi iyvnen randomizebuli or gansxvavebul samkurnalo jgufSi (XELOX da FOLFOX-4) da Semdgomi 2x2 faqtorialuri nawili (nawili II) sadac patientebi iyvnen randomizebulni oTx samkurnalo jgufSi (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + avastini, FOLFOX-4 + avastini). kvlevis II nawili, avastinTan mimarTebaSi iyo ormagi brma. daaxloebiT 350 patienti iyo randomizebuli oTxive sakvlev jgufSi kvlevis II nawilSi.

cxrili 4 mkurnalobis kursi kvlevaSi N016966 (mCRC)

	mkurnaloba	sawysisi doza	ganrigi
FOLFOX-4 an FOLFOX-4 + avastini	oqsaliplatini leikovorini 5-ftoruracili	85 mg/m ² i.v. 2 sT 200 mg/m ² i.v. 2 sT 400 mg/m ² i.v. bolus, 600 mg/ m ² i.v. 22 sT	oqsaliplatini 1 dRes leikovorini 1 da 2 dRes 5-fluorouracilis i.v. bolus/infuzia, 1 da 2 dRes
	placebo an avastini	5 mg/kg i.v. 30-90 wT	1 dRe, FOLFOX-4-mde, yovel 2 kviraSi
XELOX an XELOX+ avastini	oqsaliplatini kapecitabini	130 mg/m ² i.v.2 sT 1000 mg/m ² oraluri miReba	oqsaliplatini 1 dRes kapecitabini oraluri formiT 2 kviris manZilze (romelsac mosdevs mkurnalobis 1 kvira)
	placebo an avastini	7.5 mg/kg i.v. 30-90 wT	1 dRe, XELOX-mde, q 3 kvira
5-ftoruracili intravenuli bolus infuzia leikovorinis Semdgom			

efeqturobis pirveladi parametri kvlebebSi iyo progresiis gareSe gadarCenadobis xangrZlivoba. am kvlevis pirveladi miznebi iyo eCvenebinaT rom XELOX reJimi ar CamorCeboda efeqturobiT FOLFOX-4-s da rom avastinis kombinacia rogorc FOLFOX-4-Tan aseve XELOX qimioTerapiul reJimebTan zrdida efeqturobis maCveneblebs mxolod qimioTerapiastan SedarebiT. orive Tana-pirveladi mizani miRweuli iqna:

- XELOX-is Semcveli jgufis aramavnebloba SedarebiT FOLFOX-4 Semcveli jgufisa saerTo SedarebaSi iyo naCvenebi progresiis gareSe gadarCenis pirobebiTa da saerTo gadarCeniT protokoliT gaTvaliswinebul populaciaSi.
- ukeTesoba avastinis Semcvel jgufSi mxolod qemoTerapiis jgufTan SedarebiT mTliani Sedarebisas iyo naCvenebi progresiis gareSe gadarCenis pirobebiT ITT populaciaSi (cxrili 5).

meoradi PFS analizebi, romelic Seswavlil iqna damoukidebel eqspertTa mier (IRC) da mkurnalobaze damokidebuli pasuxis Sefaseba, adasturebs mniSvnelovnad upirates klinikur sargebels im pacientebSi, romlebic iRebden avastins (qvejgufis analizebi naCvenebia cxrilSi 5), da SesabamisobaSia statistikurad sarwmuno sargebelTan, romelic aRniSnuli iqna Sejamebuli daskvnebis safuZvelze.

cxrili 5 efeqturobis mniSvnelovani Sedegebi upiratesobis analizisTvis (ITT populacia, kvleva NO16966)

gamosavali (TveebSi)	FOLFOX-4 an XELOX + placebo	FOLFOX-4 an XELOX + bevacizumabi	P mniSvneloba
----------------------	-----------------------------------	--	------------------

	(n=701)	(n=699)	
kvlevis pirveladi mizani			
progresirebis gareSe gadarCenadobis mediana PFS**	8.0	9.4	0.0023
riskis koeficienti (97.5% CI) ^a	0.83 (0.72–0.95)		
kvlevis meoradi mizani			
progresirebis gareSe gadarCenadobis mediana PFS (mkurnalobaze)**	7.9	10.4	<0.0001
riskis koeficienti (97.5% CI)	0.63 (0.52-0.75)		
progresirebis gareSe gadarCenadobis mediana PFS (damoukidebeli ganxilva)**	8.5	11.0	<0.0001
riski koeficienti (97.5% CI)	0.70 (0.58-0.83)		
saerTo pasuxis sixSire (kvlevis Sefaseba)**	49.2%,	46.5%	
saerTo pasuxis sixSire (damoukidebeli ganxilva)**	37.5%	37.5%	
saSualo gadarCenadobis mediana*	19.9	21.2	0.0769
riskis koeficienti (97.5% CI)	0.89 (0.76-1.03)		

*saerTo gadarCenadobis analizis klinikuri Sewyvetis werTili 31 ianvari 2007

**pirveladi analizi klinikuri Sewyvetis wertili 31 ianvari 2006

^a SedarebiTi sakontrolo jgufi

ECOG E3200

es iyo III fazis randomizebuli, aqtiurad kontrolirebadi Ria kvleva romelic swavlobda 10mg/kg avastinis kombinacias leukovirinTan 5-fturouracilis bolusTan da Semdeg sainfuzio 5 fturouracilis iv oqsaliplatinTan (FOLFOX4), romlis miRebac xdeboda 2 kviriani grafikiT pacientebSi adre namkurnalebi kolinjisa da swori nawlavis Sors wasuli kiboTi, (mkurnalobis II xazi). qimioTerapiis jgufebSi, FOLFOX-4 kursi gamoiyeneboda imave dozebiT da grafikiT rac naCvenebia cxrilSi 4 NO16966 kvlevisaTvis

kvlevis efeqturobis pirveladi parametri iyo saerTo gadarCenadoba, romelic ganisazRvra rogorc dro randomizaciidan sikvdilamde nebismieri mizezis gamo. 829 pacienti iqna

randomizebuli (292 FOLFOX-4, 293 avastini + FOLFOX-4 da 244 avastinis monoTerapia). avastinis damatebam FOLFOX-4-ze statistikurad sarwmunod gazona gadarCenadobis maCvenebelis gaxangrZliveba. aseve iqna aRniSnuli statistikurad sarwmuno gaumjobeseba progresirebis gareSe gadarCenadobisa da obieqturi pasuxis sixSiris doneSi (ix. cxrili 6).

cxrili 6 E3200 kvlevis efeqturobis Sedegebi

	<u>E3200</u>	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + avastini ^a
pacientebis ricxvi	292	293
<u>saerTo gadarCenadoba</u>		
mediana (TveebSi)	10.8	13.0
95% sandoobis intervali	10.12 – 11.86	12.09 – 14.03
riskis koeficienti ^b	0.751 (p-maCvenebeli = 0.0012)	
<u>progresirebis gareSe gadarCenadoba</u>		
mediana (TveebSi)	4.5	7.5
riskis koeficienti	0.518 (p- maCvenebeli < 0.0001)	
<u>obieqturi pasuxis sixSire</u>		
D	8.6 %	22.2 %
	(p- maCvenebeli < 0.0001)	

a 10 mg/kg yovel 2 kviraSi

b SedarebiT sakontrolo jgufTan

mniSvnelovani sxvaoba ar yofila aRniSnuli saerTo gadarCenadobis xangrZlivobaSi im pacientebis Soris romlebic iRebden avastinis monoTerapias SedarebiT im pacientebTan romlebic iRebden mkurnalobas FOLFOX-4-iT. progresirebis gareSe gadarCenadoba da obieqturi pasuxis sixSire avastinis monoTerapiis jgufSi iyo SedarebiT naklebi vidre FOLFOX-4-is jgufSi.

lokalurad morecidive an metastazuri ZuZus kibo (mBC)

ECOG E2100

E2100 iyo Ria, randomizebuli, aqtiurad kontrolirebadi, multicentri kliniki kvleva romelic Seiswavlida avastins paklitaqselTan kombinaciaSi lokalurad morecidive an metastazuri ZuZus kibosTvis adre ara namkurnaleb pacientebSi. kvlavmde miRebuli hormonaluri Terapiia metastazuri avadmyofobebisTvis iyo daSvebuli. taqsanis damxmare Terapiia iyo daSvebuli mxolod im SemTxvevaSi Tu misi dasruleba moxda kvlevaSi CarTvamde minimum 12 TviT adre.

pacientebi iyvnen randomizebulni mxolod paqsilateliTvis (90mg/m² intravenulad 1 saaTis manZilze erTxel kviraSi 4-dan 3 kviris manZilze) an avastinTan kombinaciaSi (10mg/kg intravenuli infuziis gziT yovel or kviraSi). pacientebs unda gaegrZelebinaT maTTvis daniSnuli mkurnaloba avadmyofobis progresirebamde. im SemTxvevebSi, rodesac pacientebma naadrevad Sewyvites qimioTerapia, avastiniT, rogorc calke nivTierebiT mkurnaloba gagrZelda avadmyofobis progresirebamde. kvlevis pirvelad samiznes warmoadgenda gadarCenadoba progresirebis gareSe (PFS), Seswavlili mklevarebis mier. damatebiT, pirveladi gamosavlis damoukidebeli ganxilvac iqna Catarebuli.

722 pacientidan kvlevaSi, pacientTa umravlesobas (90%) hqonda HER2-uaryofiTi daavadeba. pacientTa mcire ricxvs hqonda HER-2 receptoris statusi romelic iyo an ucnobi (8%) an dadebiTi (2%). pacientebs, HER2-dadebiTi statusiT an hqondaT manamde miRebuli mkurnaloba trastuzumabiT an iyvnen CaTvili ni rogorc Seusabamo trastuzumabiT mkurnalobisTvis. umravlesobas (65%) pacientebisas hqondaT miRebuli damxmare qimioTerapia maT Soris 19%-s hqonda miRebuli taqsani da 49%-s anTraciklini. pacientTa maxasiaTeblebi iyo msgavsi Sesaswavl jgufebSi.

am kvlevis Sedegebi mocemulia cxrilSi 7.

cxrili 7 E2100 kvlevis efeqturobis Sedegebi: Sesaferisi pacientebi

progresiis gareSe gadarCena				
	mkvlevaris Sefaseba*		IRF Sefaseba	
	paklitaqseli (n=354)	paklitaxeli/avastini (n=368)	paklitaqseli (n=354)	paklitaqseli/avastini (n=368)
progresirebis gareSe gadarCenadobis mediana PFS (TveebSi)	5.8	11.4	5.8	11.3
riskis koeficienti (95% CI)	0.421 (0.343 ; 0.516)		0.483 (0.385 ; 0.607)	
p-maCvenebeli	<0.0001		<0.0001	
pasuxis sixSire (pacientebSi gazomvadi daavadebiT)				
	mkvlevaris Sefaseba		IRF Sefaseba	
	paklitaqseli (n=273)	paklitaqseli/avastini (n=252)	paklitaqseli (n=243)	paklitaqseli/avastini (n=229)
% pts obieqturi pasuxis sixSire	23.4	48.0	22.2	49.8
p-maCvenebeli	<0.0001		<0.0001	

***pirveladi analizi**

saerTo gadarCenadoba		
	paklitaqseli (n=354)	paklitaqseli/avastini (n=368)

saerTo gadarCenadobis mediana OS (TveebSi)	24.8	26.5
riskis koeficienti (95% CI)	0.869 (0.722 ; 1.046)	
p-maCvenebeli	0.1374	

BO17708

BO17708 iyo randmizebuli, ormagi brma, placeboTi kontrolirebadi, multicentruli (III faza) kvleva romelic Seswavlida avastinis efeqturobas docetaqseliTan kombinaciaSi da adarebda docetaqselis ± placebos jgufs, metastazuri an lokalurad morecidive ZuZus kiboTi. manmade ara namkurnaleb HER2-negatiuri statusis mqone pacientebSi, ,

pacientebi iyvnen randomizebulni 1:1:1 TanafardobiT Semdegi mkurnalobisTvis:

- placebo + docetaqseli 100mg/m² yovel 3 kviraSi
- avastini 7.5 mg/kg + docetaqseli 100mg/m² yovel 3 kviraSi
- avastini 15mg/kg + docetaqseli 100mg/m² yovel 3 kviraSi.

docetaqseliT mkurnaloba iyo SezRuduli maqsimum 9 cikliT, rodesac avastini an placebo grZeldeboda sanam moxdeboda avadmyofobis progresireba/sikvdili an miuRebeli toqsiuroba. pacientebi da daavadebis maxaseaTeblebi iyo erTgvarovani samive jgufSi.

avadmyofobis dokumentirebul progresirebaze, pacientebs samive samkurnalo jgufidan SeeZloT Sesuliyvnen kvlevis Semdgom samkurnalo fazaSi romlis drosac maT miecemodaT avastini meoreadi Terapiebis farTo arCevanTan erTad.

kvlevis pirvelad mizani iyo progresirebis gareSe gadarCenadoba (PFS), Sefasebuli mkvlevarebis mier. efeqturobis gamosavlisTvis ori Sedareba Catarda:

- avastini 7.5mg/kg + docetaqseli 100mg/kg yovel 3 kviraSi SedarebiT placebo + deocetaqseli 100mg/m² yovel 3 kviraSi
- avastini 15mg/kg + docetaqseli 100mg/m² yovel 3 kviraSi SedarebiT placebo + docetaqseli 100mg/m² yovel 3 kviraSi

am kvlevis Sedegebi mocemulia cxrilSi 8. progresiis gareSe gadarCenadobisTvis da pasuxis sixSirisaTvis es moicavs Sedegebs winaswar gansazRvruli saboloo analizidan da Sedegebs amxsneli (ganaxlebuli) analizidan romelic Catarda imave dros rodesac winaswar gansazRvruli saboloo OS analizi romelic moicavda damatebiT 18 Tves gadasaxedad. saerTo gadarCenadobis Sedegebi, romelic mocemulia, aris winaswar gansazRvruli analizidan OS-sTvis. am droisaTvis pacientebis daaxloebiT 45% yvela samkurnalo jgufSi iyo gardacvlili.

ganaxlebuli analizi aCvenebs:

- avastini 15mg/kg q 3 kvira + docetaqseli aris stabilurad asocierebuli ukeTes pirvelad da meorad efeqturobis SedegebTan msgavsi usafrTxoebiT rogorc avastini 7.5mg/kg q 3 kvira + docetaqseli
- avastini 7.5mg/kg q 3 kvira + docetaqseli ar aris upiratesi vidre sakontrolo PFS da pasuxis sixSiris TvalsazrisiT.

Sesabamisad, 15mg/kg q 3 kviris aris rekomendebuli doza metastazuri BC daavadebis mqone pacientebis samkurnalod (ix. Tavi 2.2 dozireba da miRebis wesebi).

cxrili 8 efeqturobis Sedegebi kvlebisTvis BO17708

progresiis gareSe gadarCena			
	docetaqseli + placebo q 3 kvira (n=241)	docetaqseli + avastini7.5 mg/kg q 3 kvira (n=248)	docetaqseli + avastin 15 mg/kg q 3 kvira (n=247)
progresirebis gareSe gadarCenadobis mediana PFS (Tveebi) [ganaxlebuli analizi]	8.0 [8.2]	8.7 [9.0]	8.8 [10.1]
riskis koeficienti SedarebiT placebos jguftan (95% CI) [ganaxlebuli analizi]		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 maCvenebeli (logariTmul reitingis testi) vs placebos jgufti [sakvlevi p maCvenebeli ganaxlebul analizSi]		0.0318 [0.1163]	0.0099 [0.0061]
progresirebis gareSe gadarCenadoba (mgrZnobelobis analizi) *			
	docetaqseli + placebo q 3 kvira (n=241)	docetaqseli + avastini7.5 mg/kg q 3 kvira (n=248)	docetaqseli + avastin 15 mg/kg q 3 kvira (n=247)

progresirebis gareSe gadarCenadobis mediana PFS (Tveebi) [ganaxlebuli analizi]	8.0 [8.1]	8.7 [9.0]	8.8 [10.0]
riskis koeficienti SedarebiT placebos jgufTan (95% CI) [ganaxlebuli analizi]		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 maCvenebeli (logariTmul reitingis testi) SedarebiT placebos jgufTan [axsnadi p maCvenebeli ganaxlebuli analizidan]		0.0035 [0.0450]	0.0001 [0.0002]
pasuxis sixSire (gazomvadi daavadebiis mqone pacientebisTvis)			
	docetaqseli + placebo q 3 kvira (n=207)	docetaqseli + avastini7.5 mg/kg q 3 kvira (n=201)	docetaqseli + avastin 15 mg/kg q 3 kvira (n=206)
% pts obieqturi pasuxiT [ganaxlebuli analizi]	44.4 [46.4]	55.2 [55.2]	63.1 [64.1]
p- maCvenebeli SedarebiT placebos jgufTan [axsnadi p maCvenebeli ganaxlebuli analizebidan]		0.0295 [0.0739]	0.0001 [0.0003]
saerTo gadarCenadoba			
	docetaqseli + placebo q 3 kvira (n=241)	docetaqseli + avastini7.5 mg/kg q 3 kvira (n=248)	docetaqseli + avastin 15 mg/kg q 3 kvira (n=247)
saerTo gadarCenadobis mediana OS (TveebSi)	31.9	30.8	30.2
riskis koeficienti (95% CI)		1.05 (0.81;1.36)	1.03 (0.79;1.33)
p-mniSvneloba		0.7198	0.8528

* სტრატეგიული 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.

adgilobrivad gavrcelebuli, metastazuri an morecidive arawvrilujredovani filtvis kibo (NSCLC)

kvleebSi E4599 da BO17704 Seswavlil iqna avastinis usafrTxoeba da efeqturoba platinis Semcvel qemoTerapiasTan kombinaciaSi filtvis arawvrilujredovani, arasqvamozuri kibos (NSCLC) pirveli xazis mkurnalobisTvis.

E4599

E4599 iyo Ria, randomizebuli, aqtiurad kontrolirebadi, multicentruli klinikuri kvleva, romelic afasebda avastins rogorc pirveli xazis samkurnalo saSualebas pacientebSi, adgilobrivad gavrcelebuli, metastazuri an morecidive arawvril ujredovani, arasqvamozuri filtvis kiboTi (NSCLC)

pacientebi iyvnen randomizebulni platinis Semcveli qimioTerapiis jgufSi (paqsilateli 200mg/m² da karboplatini AUC=6.0, orive i.v. infuziis saxiT) (PC) 3 kvირიანი ciklis yoveli pirveli dRe, araumetes 6 ciklisa an PC avastinTan kombinaciaSi doziT 15mg/kg i.v. infuziis gziT 3 kvირიანი ciklis yoveli pirveli dre. karboplatin/paklitaqselis qimioTerapiis eqvsi ciklis dasrulebis Semdeg an qimioTerapiis naadreვი dasrulebisas, pacientebi avastini + karboplatin/paklitaqselis jgufidan agrZelednen avastinis miRebas monoTerapiis saxiT yovel sam kviraSi avadmyofobis progresirebamde. 878 pacienti iyo randomizebuli or jgufSi.

kvlevis dros, im pacientebisgan romlebmაც miiRes sacdeli mkurnaloba, 32.2%-ma (136/422) miiRo avastinis 7-12 infuzia da 21.1%-ma (89/422) pacientebisa miiRo avastinis 13 an meti infuzia.

kvlevis pirveladi mizani iyo gadarCenadobis xangrZlivoba. Sedegebi mocemulia cxrilSi 11.

cxrili 11 E4599 kvlevis efeqturobis Sedegebi

	jgufi 1 karboplatini/paqsilateli	jgufi 2 karboplatini/paqsilateli + avastini 15 mg/kg q 3 kvira
<u>pacientebis ricxvi</u>	444	434
<u>saerTo gadarCenadoba</u> mediana (TveebSi) riskis koeficienti	10.3	12.3 0.80 (p=0.003) 95% CI (0.69, 0.93)

<u>progresirebis gareSe</u> <u>gadarCenadoba</u> mediana (TveebSi) riskis koeficienti	4.8	6.4 0.65 (p<0.0001) 95% CI (0.56, 0.76)
<u>saerTo pasuxis sixSire</u> sixSire (procentebSi)	12.9	29.0 (p<0.0001)

BO17704

BO17704 iyo III fazis, randomizebuli, ormagi brma kvleva romelic Seiswavlida avastins placebosTan SedarebiT cisplatinTan da gemcitabinTan kombinaciaSi, manamade aranamkurnaleb pacientebSi adgilobrivad gavrclebuli, metastazuri an morecidive arawvril ujredovani, arasqvamozuri filtvis kiboTi (NSCLC) kvlevis pirvelad mizans warmoadgenda progresirebis gareSe gadarCenadoba, xolo meorad samizne iyo saerTo gadarCenadobis xangrZlivoba.

pacientebi iyvnen randomizebulni platinis Semcveli qemoTerapiis i.v. cisplatini 80mg/m² infuziisTvis pirvel dRes da gemcitabinis 1250 mg/m² infuziisTvis pirvel da merve dReebze 3 kviriani cikl iT 6 ciklamde (CG) placebosTan an CG avastiniTan erTad doziT 7.5 an 15mg/kg i.v. infuzi iT pirvel dRes 3 kviriani cikl iT. avastinis Semcvel jgufebSi, pacientebS SeeZloT mieRoT avastini monoTerapiis saxiT yovel 3 kviraSi daavadebis progresirebamde an miuRebel toqsiurobamde.

kvlevis Sedegebi aCvenebs rom Sesafersi pacientebis 94%-ma (277/296) gaagrZela bevacizumabiT monoTerapia meSvide ciklze. pacientebis maRalma procentma (daaxloebiT 62%-ma) gaagrZela protokoliT gauTvaliswinebeli kibos sawinaaRmdego Terapiis miReba, rasac SeiZleba gavlena moexdina saerTo gadarCenadobis maCvenebelze.

efeqturobis Sedegebi mocemulia cxrilSi 10.

cxrili 10 BO17704 kvlevis efeqturobis Sedegebi

	cisplatini/jemcitabini + placebo	cisplatini/jemcitabini + avastiniAvastin 7.5 mg/kg q 3 kvira	cisplatini/jemcitabini + avastini 15 mg/kg q 3 kvira
pacientebis ricxvi	<u>347</u>	<u>345</u>	<u>351</u>
Pprogresirebis gareSe gadarCenadoba			
mediana (TveebSi)	<u>6.1</u>	<u>6.7</u> (p = 0.0026)	<u>6.5</u> (p = 0.0301)
riskis koeficienti		<u>0.75</u> [0.62;0.91]	<u>0.82</u> [0.68;0.98]
saerTo pasuxis sixSire ^a	<u>20.1%</u>	<u>34.1%</u> (p< 0.0001)	<u>30.4%</u> (p=0.0023)
saerTo gadarCenadoba			
mediana (TveebSi)	13.1	13.6 (p = 0.4203)	13.4 (p = 0.7613)
riskis koeficienti		<u>0.93</u> [0.78; 1.11]	1.03 [0.86, 1.23]

a pacientebi gazomvadi daavadebiT

Sors wasuli da/an metastazuri Tirkmelujredovani kibo (mRCC)

BO17705

BO17705 warmoadgenda multicentrul randomizebul, ormag brma III fazis kvlevas romelic Seswavlida avastins plus interferon (IFN) alfa 2a-s (roferoni®) kombinacias, mxolod IFN-alfa-2a-sTan SedarebiT mRCC pirveli xazis mkurnalobaSi, efeqturobisa da usafrTxoebis Sefasebis mizniT. 649 patients (641 namkurnalebi) aReniSneboda naTel ujredovani mRCC, karnofskis sicocxlis xarisxis indeqsi (KPS) iyo $\geq 70\%$, ar arsebobda CNS metastazebi da organoebis adeqvaturi funqcia Senaxuli iyo. IFN-alfa-2a (x3/kvira rekomendebuli doziT 9MIU) $\pm$ avastini (10mg/kg q2kvira) an placebo eZleodaT daavadebis progresirebamde. pacientebis dayofa moxda qveyinis da Motzer - is indeqsis mixedviT da samkurnalo jgufebi naCvenebi iyo rogorc kargad dabalansebuli prognostuli faqtorebisTvis.

kvlevis pirveladi mizanis warmoadgendasaerTo gadarCenadoba, xolo kvlevis meoradi mizani iyo gadarCenadoba progresirebis gareSe. avastinis damatebam interferon-alfa-2a-sTan mniSvnelovnad gazarda PFS da simsivnis obieqturi pasuxis sixSire. es Sedegebi iqna dadasturebuli damoukidebeli radiologiuri ganxilvis Sedegad. Tumca, momateba pirvelad gamosavalSi – saerTo gadarCenadobaSi 2 Tvis Semdeg ar iyo mniSvnelovani (HR=0.91). pacientebis maRalma proporciam (daaxloebiT 63% interferoni/placebo; 55% avastini/interferoni) miiRo gansxvavabuli, daukonkretebeli, post-protokoluri simsivnis

sawinaaRmdego Terapiebi, maT Soris antineoplasturi nivTierebebi, romelsac SeiZleba gavlena moexdina saerTo gadarCenadobis Sedegebe.

efeqturobis Sedegebi mocemulia cxrilSi 11.

cxrili 11 BO17705 kvlevis efeqturobis Sedegebi

	<u>BO17705</u>	
	IFN + placebo	IFN + avastini
pacientebis ricxvi	322	327
progresirebis gareSe gadarCenadoba mediana (TveebSi) riskis koeficienti [95% CI]	5.4 0.63 [0.52; 0.75] (p- maCvenebeli < 0.0001)	10.2
obieqturi pasuxis sixSire (%) pacientebsi gazomvadi daavadebiT N pasuxis sixSire	289 12.8 % (p- maCvenebeli < 0.0001)	306 31.4 %
saerTo gadarCenadoba mediana (TveebSi) riskis koeficienti [95% CI]	21.3 0.91 [0.76; 1.10] (p- maCvenebeli 0.3360)	

gamosakvlevma mraval-parametrulma koqsis regresiis modelma, romelic iyenebs uku-seleqcias aCvena, rom sawyisi etapis prognostuli faqtorebi, sqesi, sixxlis TeTri ujredis ricxvi, plateletebi, sxaulis masis kleba kvlevaSi CarTvamde 6 TviT adre, metastazuri adgilebis ricxvi, ugrZesi dazianebebis diametris jami, moTzer-is qula, aris Zlierad asocirebuli gadarCenadobasTan mkurnalobisgan damoukideblad. am sawyisi faqtorebis Sesworebam gavlena iqonia mkurnalobis riskis koeficientze (HR) 0.78 (95% CI [0.63; 0.96], p=0.0219), romelic miuTiTebda 22%-ian Semcirebas pacientTa sikvdilianobis riskisa avastini + interferon alfa-2a jgufSi SedarebiT interferon alfa-2a jgufisa.

oTxmocdaCvidmet (97) patients interferon-alfa-2a jgufSi da 131 patients avastinis jgufSi SeumcirdaT interferon-alfa-2a-s doza 9MIU-dan 6 MIU an 3 MIU-mde, kviraSi samjer, rogorc protokoliT iyo winaswar gansazRvruli. interferon-alfa-2a-s dozis Semcireba ar axdenda gavlenas avastinisa da interferon-alfa-2a-s kombinaciis efeqturobaze. 131 patients avastini + interferon alfa-2a jgufSi visac Seumcirda da SeunarCunda interferon-alfa-2a-s doza 6 an 3 MIU-mde kvlevis manZilze, me-6, me-12 da me-18 kviraze, dafiqsirda PFS 73,

52 da 21% Sesabamisad, SedarebiT 61, 43 da 17%-sa pacientebissaerTo populaciisa romlebic iRebden avastins + interferon alfa-2a.

AVF2938

es iyo randomizebuli, ormagi brma, II fazis klinikuri kvleva romelic swavlobda 10mg/kg avastins or kviriani grafikiT imave dozis avastins kombinaciaSi 150mg erlotinibTan yoveldRiurad, im pacientebSi, visac hqonda metastazuri natel ujedovani RCC. sul 104 pacienti iyo randomizebuli mkurnalobisTvis am kvlevaSi, 53 10mg/kg q2kvira avastini ± placebo da 51 – 10mg/kg q2kvira avastini ± 150 mg erlotinibi yoveldRiurad. pirveladi gamosavlis analizma ar aCvena sxvaoba avastins + placebo jgufsa da avastins + erlotinibis jgufes Soris (Sualedi progresirebis gareSe gadarCenadoba 8.5 SedarebiT 9.9 Tvisa). TiToeul jgufSi 7 pacients hqonda obieqturi pasuxi.

avTvisebiani glioma (msofllo jandacvis organizacia IV xarixsis) – glioblastoma

AVF3708g

avastinis usafrTxoeba da efeqturoba glioblastomiT daavadebul pacientTa samkurnalod iqna Seswavlili Ria, multicenturul, randomizebul kvlevaSi (AVF3708g).

pacientebi glioblastomis pirveli an meore relapsis, radioTerapiisa da temozolomidiT Terapiis Semdeg (romelic dasrulda avastinis miRebamde 8 kviriT adre) iyvnen randomizebulni (1:1) rom mieRoT avastini (10mg/kg i.v. infuziiT yovel 2 kviraSi) an avastini ± irinotekani (125 mg/m² IV an 340 mg/m² i.v. pacientebisTvis romlebic iyvnen fermentis Semcvel anti-epileptikur preparebze yovel 2 kviraSi) daavadebis progresirebamde an miuRebel toqsiurobamde. kvlevis pirveladi miznebi iyo 6 Tviani progresirebisis gareSe gadarCenadoba (PFS) da obieqturi pasuxis sixSire (ORR) romelic Sefasda damoukidebel eqspertTa mier. Sedegis sxva macveneblebs warmoadgenda progresirebis gareSe gadarCenadobis xangrZlivoba, pasuxis xangrZlivoba da saerTo gadarCenadoba.

kvlevis Sedegebi mocemulia cxrilSi 12.

cxrili 12 AVF3708g kvlevis efeqturobis Sedegebi

	avastini		avastini + irinotekani	
pacientebis ricxvi	85		82	
	Inv	IRF	Inv	IRF
pirveladi mizani				
6-Tveiani progresirebis gareSe gadarCenadoba	43.6% (33.0, 54.3)	42.6% -	57.9% (46.6, 69.2)	50.3% -
95% CI (Inv)	-	(29.6, 55.5)	-	(36.8, 63.9)
97.5% CI (IRF)				

obieqturi pasuxis sixSire 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)
meoradi mizani				
progresirebis gareSe gadarCenadoba (TveebSi) mediana (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)
obieqturi pasuxis sixSire (TveebSi) mediana (95% CI)	8.1 (5.5, *)	5.6 (3.0, 5.8)	8.3 (5.5, *)	4.3 (4.2, *)
saerTo gadarCenadoba (TveebSi) mediana (95% CI)	9.3 (8.2, *)		8.8 (7.8, *)	

obieqturi pasuxis sixSire ganisazRvra modificirebuli makdonaldis kriteriumiT; Inv = mkvlevaris Sefaseba, IRF = damoukidebeli ganxilvis centri;

*ndobis intervalis zeda zRvari ver iqna mopovebuli

kvlevaSi AVF3708g, eqvs Tviani progresirebis gareSe gadarCenadoba damoukidebeli ganxilvis centris Sefasebaze dayrdnobiT iyo mniSvnelovnad maRali ($p < 0.0001$) SedarebiT orive samkurnalo jgufis sakontrolo monacemebze: 42.6% avastinis jgufSi da 50.3% avastins $\pm$ irinotekanis jgufSi (mkvlevaris Sefaseba: 43.6% avastinis da 57.9% avastins $\pm$ irinotekanis jgufSi). obieqturi pasuxis sixSire aseve, mniSvnelovnad ufro maRal iyo ($p < 0.0001$) orive samkurnalo jgufis sakontrolo monacemebTan SedarebiT: 28.2% avastinis jgufSi da 37.8% avastins $\pm$ irinotekanis jgufi (mkvlevaris Sefaseba: 41.2% avastinis jgufSi da 51.2% avastins $\pm$ irinotekanis jgufSi).

im pacientebis umravlesobam, romelic sawyis etapze iRebda steroidebs, miuxedavad imisa hqondaT Tu ara reagireba mkurnalobaze, SeZles steroidis gamoyenebis Semcireba droTa ganmavlobaSi bevacizumabis miRebis dros. im pacientTa umravlesobam, romlebSic dafiqsirda obieqturi pasuxi an gaxangrZlivebuli progresirebis gareSe gadarCenadoba (24-e kviras), SeZlo SeenarCunebina an gaeumjobesebina Tavisi neuro-SemecnebiTi funqciebi sacdeli mkurnalobis dros sawyis stadiasTan SedarebiT. pacientebis umravlesobas, romelic darCa kvlevaSi da iyo progresirebis gareSe 24-e kviras, hqondaT karnofskis sicocxlis xarixsis indeqsi (KPS) SeunarCundaT stabilurad.

3.2. farmakokinetikuri Tvisebebi

bevacizumabis farmakokinetika iyo aTvisebuli im pacientebSi romlebsac hqondaT sxvadasxva tipis myari simsiVneebi. dozebi romlis kvlevac Catarda iyo 0.1-10 mg/kg yovelkvireulad I fazaSi; 3-20 mg/kg yovel or kviraSi (q2kvira) an yovel sam kviraSi (q3 kvira) II fazaSi; 5 mg/kg (q2kvira) an 15mg/kg q3 kvira III fazaSi. yvela klinikur kvlevaSi, bevacizumabis miReba xdeboda intravenuri infuziis gziT.

rogorc SeniSnulia sxva antisxeulebTan, bevacizumabis farmakokinetika kargad aris aRwerili or-ganyofilebian modelSi. saerTod, yvela klinikur kvlevaSi, bevacizumabis dispozicia xasiaTdeboda dabali klirensiT, centraluri ganyofilebis SezRuduli moculobiT (V_c) da naxevrad daSlis drois xangrZlivi eliminaciiT. es saSualebas iZleva SenarCundes gamiznuli Terapiuli bevacizumabis plazmis done miRebis grafikis farglebSi (iseTi rogoricaa erTi miReba yovel 2-3 kviraSi).

populaciis farmakokinetikis analizma aCvena, rom ar iyo mniSvnelovani sxvaoba bevacizumabis farmakokinetikaSi asakTan mimarTebaSi (ar aris korelacia bevacizumabis klirensa da pacientis asaks Soris[საშუალო ასაკი იყო 59 მელო მე-5 და 95-ე პერცენტილებით 37 და 76 წლის ასაკში]).

dabali albumini da simsiwnis maRali datvirTva zogadad aris daavadebis simwvavis maCvenebeli. bevacizumabis klirensi iyo daaxloebiT 30%-iT ufro swrafi im pacientebSi romlebsac hqondaT SratSi albuminis dabali done da 7%-iT ufro swrafi im subieqtebSi visac hqonda simsiwnis maRali datvirTva SedarebiT tipiur pacientebTan visi albumini da simsiwnis datvirTvac iyo saSualo.

3.2.1. Gganawileba

centraluri nawilis moculobam (V_c) Seadgina 2.731 da 3.281 qal da mamakac subieqtebSi Sesabamisad, rac aris im zRvarSi romelic aRwerilia IgGs da sxva monoklonur antisxeulebisaTvis. periferuli nawilis moculobam (V_p) Seadgina 1.691 da 2.351 qal da mamakac pacientebSi Sesabamisad, rodesac bevacizumabis miReba xdeboda anti-neoplastur nivTierebebTan erTad. sxeulis masasTan Sesabamisad koreqciis Semdeg, mamakac subieqtebs hqondaT ufro maRali V_c (+20%) vidre qalebs.

3.2.2. Mmetabolizmi

bevacizumabis metabolizmis Sefasebam kurdRlebSi preratis erTjeradi ineqciis Semdeg – 125I-bevacizumabi, aCvena, rom rogorc mosalodneli iyo, misi metaboluri profili msgavsi iyo mSobliuri IgG molekulisa, romelic ar ukavSirdeba VEGF-s. bevacizumabis metabolizmi da eliminacia aris msgavsi endogenuri IgG mag. pirvel rigSi proteolituri katabolizmis gziT mTel organizmSi, maT Soris endoTelialur ujredesSi, da ar aris pirvel rigSi damokidebuli RviZlis an Tirkmlismier eliminaciaze. Sekvra IgG-sa FcRn receptorTan Sedegad gvaZlevs ujreduli metabolizmisgan dacvas da xangrZliv srul naxevrad daSlis periods.

3.2.3. eliminacia

bevacizumabis farmakokinetika korelaciaSia dozebTan 1.5 mg/kg-dan 10mg/kg-mde kviraSi.

kliransis mniSvneloba, saSualod, tolia 0.188 da 0.220 1/dRe qalebsa da kacebSi Sesabamisad. sxeulis masaze koreqtirebis Semdeg, kac pacienteb hqondaT

bevacizumabis ufro maRali kliransi (+17%) qalebTan SedarebiT. or-ganyofilebiani modelis mixedviT, eliminaciis naxevradaSlis periodi aris 18 dRe tipiur qal pacientebSi da 20 dRe tipiur kac pacientebSi.

3.2.4. farmakokinetika specialur populaciaSi

populasi farmakokinetika iyo analizirebuli rom momxdariyo demografiul maxasiaTeblebze efeqtebis analizi. Sedegebs ar uCvenebiaT mniSvnelovani gansxvaveba bevaciizumabis farmakokinetikaSi asakTan mimarTebaSi.

bavSvebi da mozardebi: bevacizumabis farmakokinetika Seswavlili iyo pediatriuli pacientebis SezRudul raodenobaze. Sedegad miRebuli farmakokinetikuri monacemebi miuTiTebis rom bevacizumabis gadanawilebis moculoba da klirensi SeiZleba Sedarebuli iyos mozrdil pacientebSi gazomvadi simsiwniT.

Tirkmlis funqciis darRveva: bevacizumabis farmakokinetika pacientebSi Tirkmlis funqciis darRveviT ar Seswavlila radganac Tirkmelebi ar aris ZiriTadi organoebi bevacizumabis metabolizmisa Tu eqskreciisTvis.

RviZlis funqciis darRveva: bevacizumabis farmakokinetika pacientebSi RviZlis funqciis darRveviT ar Seswavlila radganac RviZli ar aris ZiriTadi organo bevacizumabis metabolizmissa Tu eqskreciisTvis.

3.3. preklinikuri usafrTxoeba

3.3.1. კანცეროგენობა

kvlevebi ar Catarebula rom Sefasebuliyo avastinis kaṣṣეროგეზობის potenciali.

3.3.2. mutagenoba

kvlevebi ar Catarebula rom Sefasebuliyo avastinis mutagenobis potenciali.

3.3.3. reproduqciuli funqciis darRveva

specifiuri kvlevebi cxovelebSi avastinis reproduqciulobaze zegavlenis Sesaswvalad ar Catarebula. Cynomolgus jiSis maimunebSi Catarebul ganmeorebiTi dozis toqsiurobis kvlevebSi ar gamovlenila mamrebSi reproduqciuli organoze uaryofiTi zegavlena.

avastiniT 13 an 26 kviris ganmavlobaSi namkurnaleb cinomolgus jiSis maimunebSi sakvercxis funqciis daTrgunva gamoixata sakvercxis da/an saSvilosnos wonis da yviTeli sxeulis raodenobis SemcirebiT, endometriumis proliferaciis daqveiTebiT da folikulebis momwifebis daTrgunviT. aRniSnul efeqtTan asocirebuli doza, romelic adamianis dozas 4-er aRemateboda an 2-er aRemateboda adamianSi klinikur eqspozicias. kurdRlebSi 50 mg/kg bevacizumabis gamoyenebas Tan axlda sakvercxis wonis an yviTeli sxeulebis raodenobis sarwmuno Semcireba. es Sedegebi maimunebsa da kurdRlebSi ukuqcevadi iyo mkurnalobis Sewyvvetis Semdeg.

angiogenezis inhibicia bevacizumabis gamoyenebis Semdeg savaraudod uaryofiTad imoqmedebs qalebis reproduktiulobaze.

3.3.4. teratogenoba

kurdRlebSi avastinis gamoyenebisas inaxa, rom avastini SeiZleba iyos embriotoqsiuri da teratogenuri, aRniSnuli efeqtebi moicavda dedisa da nayofis wonaSi klebas, nayofis rezorbaciis (xelaxali SeTviseba) momatebul ricxvs da nayofis specifiuri saerTo da skeletonuri cvlilebebis momatebul SemTxvevebs. uaryofiTi Sedegebi nayofze iqna aRniSnuli yvela gasinjul dozaze 10-100mg/kg.

3.3.5. sxva

fizikuri ganviTareba

26 kviriani xangrZlivobis kvelevbis dros makakebSi, avastini asocirebuli iyo zrdis funqciis darRvevasTan. zrdis funqciis darRvevas zogadad axasiaTebda gasqelebuli zrdis firfitis xrtili, sub-qondraluri Zvlovani firfitis formireba da zrdis firfitis sisxlZarRvebis momaragebis inhibicia. es efeqti gamovlinda adamianis Terapevtul dozaze ≥ 0.8 -jer dozebze da eqspoziciis SedarebiT nakleb doneze adamianis mosalodneli Sratis saSualo koncentraciaze damyarebul klinikur eqspoziciaze, unda aRiniSnos, rom zrdis funqciis darRveva gamovlinda mxolod aqtiurad mzard cxovelebSi Ria zrdis firfitebiT. vinaidan avastiniT mkurnaloba rekomendebulia mozdili pacientebisatvis daxuruli zrdis firfitebiT, zrdis funqciis darRveva ar aris mosalodneli rom gamovlindeba klinikur populaciaSi.

Wrilobis Sexorceba

kurdRlebSi Seswavlil iqna bevacizumabis zegavlana Wrilobis Sexorcebaze. 2 kviriani periodis ganmavlobaSi gakeTebuli bevacizumabis 5 dozis Semdeg (diapazoni 2- ∞ 50 mg/kg- ∞) Wrilobis reepiTelizacia gaWianurda. aRiniSna dozaze damokidebuli kavSiris tendecia. efeqti Wrilobis Sexorcebaze, kortikosteroidebis gamoyenebisas aRniSnuli efeqtis msgavsi iyo. bevacizumabiT mkurnalobis Sewyvetis Semdeg 2 an 10 mg/kg dozebSi, Wrilobebi srulad Sexorcda. aseve kurdrlebSi iqna Seswavlili Wrilobis Sexorcebis ufro mgrZnobiare xazovani modeli. bevacizumabi sami dozirebiT 0.5- ∞ 2 mg/kg- ∞ dozaze damokidebulad da mniSvnelovnad Seamcira Wrilobis elastiuroba, rasac agreTve Tan sdevda Wrilobis Sexorcebis gaWianureba. yvelaze mcire doza 0.5 mg/kg 5-jer mcire iyo vidre SemoTavazebuli klinikuri doza.

vinaidan kurdrlebSi Wrilobis Sexorcebis procesze bevacizumabma zegavlana iqonia klinikurze naklebi doziT, gaTvaliswinebuli unda iyos preparatis uaryofiTi zemomqdeba Wrilobis Sexorcebis procesebze adamianebsi.

Cynomolgus jiSis maimunebsi bevacizumabis zegavlana xazovani ganakveTis Sexorcebaze Zalian variabeluri iyo da dozaze damokidebuli efeqtis arsebobis safuZveli ar yofila.

Tirkmlis funqcia:

Cynomolgus jiSis normalur maimunebSi, bevacizumabma ar iqonia gazomvadi zemoqmedeba Tirkmlis funqciaze, rodesac preparati gamoiyeneboda kviraSi erTxel an orjer 26 kviris ganmavlobaSi, da agreTve ar dagrovi kurdRlebis TirkmlebSi orjer gamoyenebis Semdeg doziT 100 mg/kg-mde (80-er meti savaraudo klinikur dozaze.

kurdRlebi toqsiurobis saZiebelma kvlevam, Tirkmlis funqciis darRvevis modelis gamoyenebiT, aCvena rom avastini ar arTulebs Tirkmlis glomerularul dazianebs romelic gamowveulia saqonlis Sratil albuminiT an Tirkmlis tubularuli milakebis dazianebs romelic gamowveulia cisplatiniT.

albumini:

Cynomolgus jiSis mamr maimunebSi bevacizumabis gamoyenebasTan doziT 10 mg/kg kviraSi orjer an 50 mg/kg kviraSi erTxel 26 kviris ganmavlobaSi asocierebuli iyo albuminis da albumini-hemoglobinis koeficientis statistikurad sarwmuno Semcireba, da hemoglobinis donis momateba. es efeqtebi Seqcevani iyo mkurnalobis Sewyvetis Semdeg. vinaidan Seswavlili samizne parametrebi normis farglebSi darCa, aRniSnuli cvlilebebi ar qna ganxiluli rogorc klinikurad mniSvnelovani..

hipertenzia:

makakebSi, avastins dozebe 50mg/kg kviraSi orjer ar uCvenebia efeqti sisxlis wnevaze.

hemostazi:

araklinikuri toqsiurobis Semswavleli kvlevebma 28 kviramde xangrZlivobiT Cynomolgus jiSis maimunebSi ar gamoavlina hematologiuri an koagulaciis parametrebi cvlilebebi, maT Soris Trombocitebis raodenobis, proTrombinis dros da aqtivrebuli Tromboplastinis dros cvlileba. hemostazisma modelma, kurdRlebi bevacizumabis Trombis formirebaze efeqtis Sesaswlad, ar gamoavlina koltis formirebis siCqaris an raime sxva hematologiuri parametris cvlileba bevacizumabis matarebliT mkurnalobasTan SedarebiT..

4. farmacevtuli Tvisebebi

4.1. Semavseblebis sia

trehalozis dihidrati, natriumis fosfati, polisorbati, saineqcio wyali.

4.2. Senaxva

avastinis gamoyeneba ar unda moxdes kolofze gamosaxuli vargisianobis vadis (EXP) gasvlis Semdeg.

SeinaxeT flakonebi macivarSi 2°C -8°C –ze.

SeinaxeT flakonebi gare SefuTviT, rom daicvaT sinaTlisgan.

ar gayinoT. ar SeanjRrioT.

avastini ar Seicavs antimikrobul konservantebs; amitom saWiroa preparatis sterilobis SenarCuneba.

gamoyenebisTvis gamzadebuli avastinis qimiuri da fizikuri stabiloba 48 saaTs grZeldeba 2-30 oC temperaturaze natriumis qloridis 0.9%-ian xsnarSi. mikrobiologiuri TvalsazrisiT preparati unda gamoyenebul iqnas dauyovneblad. gamoyenebisTvis gamzadebuli preparatis Senaxvis drosa da pirobebze pasuxismgebelia momxarebeli da ar unda aRematebodes 24 saaTs 2-8oC temperaturaze Tu siTxe ar mzaddeba kontrolirebad aseptiur pirobebSi..

4.3. specialuri instruqciebi gamoyenebis, moxmarebisa da gadagdebisTvis

avastinis infuzia ar unda iqnas miRebuli an Sereuli deqstrozas an glukozas xsnarebTan (ix. “SeuTavseblobebi” qveviT).

ar შეოყვანოთ ი/ვ ნაკადურად ან bolusis saxiT.

avastini unda iqnas momzadebulი jandacvis muSakis mier aseptikis teqnikis gamoyenebiT. amoiReT bevacizumabis saWiro moculoba da gaazaveT miRebisTvis saWiro 0.9%-ian natriumis qloridis xsnarSi. bevacizumabis saboloo koncentracia unda iqnas SenarCunebuli 1.4-16.5 mg/ml-is farglebSi.

gadaagdeT flakonSi darCenili gamouyenebelი doza, radganac produqti ar Seicavs konservantebs. parenteraluri preparetebi gamoyenebamde aucilebelი xsnaris vizualuri daTvaliereba CanarTebis arsebobis da gauferulebis Taobaze.

არ გამოიყენოთ ავასტინი ინტრავიტრეალურად (მინისებრ სხეულსი შესაყვანად)

SeuTavseblobebi

avastinis SeuTavsebloba polivinilis qloridTan an poliolefinis CanTebTan ar yofila aRniSnuli. koncentraciaze-damokidebulი avastinis degradaciis profili iqna SeniSnuli deqstrozis xsnarTan (5%) Serevis dros.

gamouyenebelი/vadagasuli preparetebis gadagdeba

preparatebis gaSveba bunebaSi unda iqnas minimizebuli. wamlebis Sereva ar unda xdebodes sakanalizacio wyalTanN da Tavidan unda iqnas acilebuli gadayra sayofacxovrebo nagavTan erTad. gamoiyeneT Camoyalibebuli “gadayris sistemebi”, Tu arsebobs Tqvens adgilmdebareobasTan.

4.4. SefuTva

400mg/16ml flakoni	1
400mg/4ml flakoni	1

preparati: SeinaxeT bavSvebisTvis miuwvdomel adgilas
--

ვერსია – მარტი 2014

damzadebulia F. Hoffmann-La Roche Ltd, bazeli, Sveicaria