

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті Төрағасының
2017 жылғы 29 маусым
№ N009161, N009166
бұйрықтарымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Авастин

Саудалық атауы

Авастин

Халықаралық патенттелмеген атауы

Бевацизумаб

Дәрілік түрі

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат, 100 мг/4 мл және 400 мг/16 мл

Құрамы

1 мл препараттың құрамында

белсенді зат - 25 мг бевацизумаб бар,

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

Сипаттамасы

Түссіз немесе ашық-қоңыр түсті, мөлдір немесе бозаңданатын сұйықтық

Фармакотерапиялық тобы

Ісікке қарсы препараттар. Ісікке қарсы басқа да препараттар.

Моноклональді антиденелер. Бевацизумаб

АТХ коды L01X C07

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Бевацизумаб фармакокинетикасы жөніндегі деректер ауқымды ісіктердің әртүрлі типтеріне шалдыққан пациенттерде жүргізілген клиникалық зерттеулерден алынды. Дозалары I фазадағы зерттеулерде аптасына 1 рет дене салмағына 0,1-10 мг/кг; II фазадағы FOLFOX-4 зерттеулерде 2 аптада 1 рет дене салмағына 3-20 мг/кг немесе 3 аптада 1 рет дене

салмағына 15 мг/кг; III фазадағы зерттеулерде 3 аптада 1 рет дене салмағына 5 мг/кг ауқымында сыналды; бевацизумаб в/і инфузия түрінде енгізілді. Инфузия ұзақтығы пациенттегі көтерімділігіне байланысты. Бевацизумаб дене салмағына 1 мг-ден 10 мг/кг дейінгі дозалар ауқымында вена ішіне 90 минут бойы енгізілгенде фармакокинетикасы дозаға байланысты болды. Басқа да антиденелер сияқты, бевацизумаб фармакокинетикасы екі сатылығымен, төмен клиренсімен, орталықтан таралу көлемінің шектеулілігімен және ұзақ жартылай шығарылу кезеңімен сипатталады. Бұл 2 немесе 3 аптада 1 рет енгізу арқылы организмде бевацизумабтың қажетті емдік деңгейін сақтап тұруға мүмкіндік береді.

Таралуы

Аптасына, 2 аптада және 3 аптада 1 рет дене салмағына 1-ден 20 мг/кг дейінгі дозаларда Авастин алған 491 пациентке жасалған қауымдық фармакокинетикалық талдау негізінде таралу көлемі (V_c) 2,92 л құрады. Дене салмағына қарай түзеткенде ерлердегі осы көрсеткіш әйелдердегіден 22 % көбірек.

Метаболизм

Вена ішіне бір рет таңбаланған ^{125}I -бевацизумаб енгізгеннен кейін оның метаболизмдік сипаттамалары VEGF-пен байланыспайтын табиғи IgG молекуласының сипаттамаларына ұқсас болады.

Шығарылуы

Бевацизумаб клиренсі – тәулігіне 0,231 л. Шығарылуы екі фазада жүреді: бастапқы жартылай шығарылу кезеңі – 1,4 күн және қорытынды жартылай шығарылу кезеңі – 20 күн. Ұзақтығы бойынша бұл 18-23 күн құрайтын адамның эндогенді IgG жартылай шығарылу кезеңіне сәйкес келеді. Альбумин мөлшері төмен (29 г/дл-ден аспайды) және сілтілі фосфатаза деңгейі жоғары (484 ӘБ/л-ден кем емес) (екі көрсеткіш те аурудың ауырлық маркерлері болып табылады) болатын пациенттерде бевацизумаб клиренсі зертханалық көрсеткіштері орташа пациенттердегіден шамамен 20 % жоғары.

Пациенттердің арнайы топтарындағы фармакокинетикасы

Жас ерекшелігіне байланысты бевацизумаб фармакокинетикасының елеулі айырмашылықтары анықталмаған.

Фармакодинамикасы

Әсер ету механизмі

Авастин (бевацизумаб) – бұл іріктеп байланысатын және адамдағы тамырлық эндотелий өсу факторының (ТЭӨФ) биологиялық белсенділігін бейтараптандыратын рекомбинантты гуманизделген моноклональді антидене. Бевацизумаб құрамында тышқанның гуманизделген антиденесінің ТЭӨФ-пен байланысатын комплементарлы-детерминделген бөліктерімен адамдағыдай дінді бөліктер бар. Бевацизумаб рекомбинантты ДНҚ технологиясы бойынша қытай атжалманының овариальді жасушаларында өндіріледі. Бевацизумаб 214 амин қышқылынан тұрады және оның молекулалық салмағы шамамен 149000 дальтон болады.

Авастин ТЭӨФ-тің өз рецепторларымен, эндотелий жасушаларының беткейінде Flt-1 және KDR-мен байланысуын тежейді. ТЭӨФ биологиялық белсенділігін бейтараптандыру ісік васкуляризациясын төмендетіп, сол арқылы, ісіктің өсуін тежейді.

Қолданылуы

- метастаздық колоректальді обырды емдеу үшін фторпиримидин туындыларымен біріктіріп
- резекцияланбайтын, метастаздық немесе қайталанатын ұсақ жасушалы емес өкпе обырында (ҰЖЕӨО), жалпақ жасушалы емес гистологиялық тип: платина препараттарының негізіндегі химиялық еммен біріктіріп
- бүйрек жасушасының жайылған және/немесе метастаздық обырында (БЖМО): бірінші желідегі ем ретінде интерфероны альфа-2а-мен біріктіріп
- аналық бездердің, жатыр түтігінің жайылған (FIGO жіктеуі бойынша ШВ, ШС және IV сатылы) эпителиальді обырының немесе бастапқы перитонеальді обырдың бірінші желілі емі ретінде карбоплатинмен және паклитакселмен біріктіріп
- бұрын бевацизумабпен, ТЭӨФ басқа тежегіштерімен немесе ТЭӨФ рецепторларына бағытталған басқа дәрілік заттармен ем қабылдамаған пациенттерде аналық бездердің, жатыр түтігінің платинаға сезімтал эпителиальді обырының немесе бастапқы перитонеальді обырдың қайталануларының бірінші желілі емі ретінде карбоплатинмен және гемцитабинмен біріктіріп
- химиотерапияның кемінде 2 режимін алған пациенттерде аналық бездердің, жатыр түтіктерінің эпителиальді обырын немесе платина препараттарына төзімді бастапқы перитонеальді обырдың екінші желілі емі ретінде паклитакселмен, топотеканмен немесе пегилирленген липосомалық доксорубицинмен біріктіріп
- жатыр мойнының үдемелі немесе қайталанатын метастаздық обырының емі ретінде паклитакселмен және цисплатинмен немесе паклитакселмен және топотеканмен біріктіріп (платина препараттарымен ем қабылдай алмайтын пациенттерде)
- антрациклиндермен немесе таксандармен емдеу көрсетілмеген пациент әйелдердегі сүт безінің метастаздық үштік негативті обырының (СБМО) бірінші желілі емі ретінде капецитабинмен біріктіріп. Таксандар мен антрациклиндерді қабылдаған пациент әйелдерге алдағы 12 ай ішінде Авастинмен капецитабинмен біріктіріп емдеу ұсынылмайды.

Қолдану тәсілі және дозалары

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

Емдеуді негізгі аурудың үдеуіне дейін жүргізу ұсынылады.

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

Авастин тек вена ішіне тамшылатып енгізіледі; препаратты вена ішіне сорғалатып енгізуге болмайды!

Инфузияға арналған ерітіндіні дайындау жөніндегі нұсқаулықтар «Айрықша нұсқаулар» бөлімінде көрсетілген. Авастин ерітіндісін глюкоза ерітіндісімен араластыруға болмайды.

Метастаздық колоректальді обыр (МКРО)

Емдеудің бірінші желісі ретінде: 2 аптада бір рет 5 мг/кг немесе 10 мг/кг немесе 3 аптада бір рет 7,5 мг/кг немесе 15 мг/кг вена ішіне инфузия ретінде, ұзақ уақыт бойы енгізіледі.

Авастин препаратымен емдеуді аурудың үдеу белгілері пайда болғанға дейін немесе қолайсыз уыттылығына дейін жүргізу ұсынылады.

Емдеудің екінші желісі ретінде: бұрын Авастин препаратымен ем қабылдаған пациенттер, аурудың алғашқы үдеуінен кейін Авастин препаратымен емделуді химиотерапия режимі өзгерген жағдайда жалғастыра алады:

- Авастин препараты кірістірілген бірінші желілі емнен кейін ауру үдеген жағдайда: 2 аптада бір рет 5 мг/кг немесе 3 аптада бір рет 7,5 мг/кг вена ішіне инфузия ретінде, ұзақ уақыт бойы енгізіледі;
- Авастин препараты кірістірілмеген бірінші желілі емнен кейін ауру үдеген жағдайда: 2 аптада бір рет 10 мг/кг немесе 3 аптада бір рет 15 мг/кг вена ішіне инфузия ретінде, ұзақ уақыт бойы енгізіледі.

Ұсақ жасушалы емес өкпе обыры (ҰЖЕӨӨ)

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

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

ҰЖЕӨӨ бар науқастарда дене салмағына 7,5 мг/кг дозада да, дене салмағына 15 мг/кг дозада да клиникалық тиімділігін көріністеді.

Бүйрек жасушасының жайылған және/немесе метастаздық обыры (БЖМО)

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

Авастинмен емдеуді негізгі ауру үдегенге дейін жалғастырады.

Аналық бездің, жатыр түтігінің эпителиальді обыры немесе бастапқы перитонеальді обыр

Бірінші желілі ем

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

Авастин вена ішіне инфузия түрінде 3 аптада бір рет дене салмағына 15 мг/кг дозада енгізіледі.

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

Авастин карбоплатинмен және гемцитабинмен біріктіріп 6 – 10 цикл бойы, содан соң негізгі ауру үдегенге дейін монотерапия ретінде тағайындалады. Авастинді дене салмағына 15 мг/кг дозада 3 аптада бір рет вена ішіне инфузия түрінде енгізеді.

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

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

Жатыр мойнының обыры

Авастин паклитакселмен және цисплатинмен немесе паклитакселмен және топотеканмен біріктіріп негізгі ауру үдегенше немесе ауыр уыттылық дамығанша тағайындалады.

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

Сүт безінің метастаздық үштік негативті обыры (СБМО)

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

Пациенттердің ерекше топтарында дозалау режимі

Балалар мен жасөспірімдер: бевацизумабтың балалар мен жасөспірімдердегі фармакокинетикасының мәліметтері шектеулі. Қолда бар мәліметтер бевацизумабтың ауқымды ісіктері бар балалардағы, жасөспірімдер мен ересек пациенттердегі таралу көлемі мен клиренсі арасында айырмашылық жоғын көрсетеді. Жағымсыз құбылыстар дамыған жағдайда, препараттың дозасын түзету ұсынылмайды. Қажет болса емдеу толығымен тоқтатылуы немесе уақытша тоқтатылуы тиіс.

Егде жастағылар: дозаны түзету қажет емес.

Бүйрек жеткіліксіздігі: бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде бевацизумаб қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелмеген.

Бауыр жеткіліксіздігі: бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде бевацизумаб қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелмеген.

Қалдықтарды пайдалану, жұмыс істеу және жою жөніндегі нұсқаулар
Авастиннің құрамында микробқа қарсы консервант жоқ, сондықтан дайындалған ерітіндінің стерильділігін қамтамасыз ету және оны тез арада пайдалану қажет.

Авастин ерітіндісін, асептика ережелерін сақтай отырып, кәсіби мамандар дайындауы тиіс. Көлемі 100 мл дейінгі инъекция үшін бевацизумабтың қажетті мөлшерін алып, натрий хлориді ерітіндісімен (0,9 %) сұйылтыңыз. Дене салмағына 10-15 мг/кг доза алатын жағдайы ауырлау пациенттер үшін көлемі 200-250 мл инфузияға арналған ерітінді дайындауға болады. Құтыда қалған концентраттың пайдаланылмаған кез келген мөлшерін жойыңыз, өйткені оның ішінде консерванттар жоқ. Парентеральді енгізуге арналған ерітінділерді пайдаланар алдында көрінетін бөлшектерінің және түс өзгерісінің бар-жоғын тексеру керек.

Авастин мен поливинилхлоридті немесе полиолефинді пакеттер немесе инфузиялық түтікшелер арасында үйлесімсіздік байқалмаған.

Жағымсыз әсерлері

Авастин қауіпсіздігінің қорытынды бейіні клиникалық зерттеулерде көбінесе циостатиктермен біріктірілген Авастинмен ем алған, алуан түрлі ісіктері бар 5200 пациенттен жиналған деректерге негізделеді.

Ең күрделі жағымсыз әсерлері:

- асқазан-ішек жолының тесілуі
- қан кету, ҰЖЕӨО бар науқастарға тән өкпеден қан кету/қан түкіруді қоса
- артериялық тромбоземболия.

Авастин алған пациенттерде: қажу немесе астения, диарея, жүрек айнуы және іштің ауыруы өте жиі байқалады.

Клиникалық тиімділігі туралы деректерге жасалған талдау Авастинмен емдеу аясындағы гипертензия мен протеинурия жиілігінің дозаға тәуелді сипатта болатынын көрсетеді.

Ары қарай түрлі көрсетілімдер кезінде химиотерапияның түрлі режимдерімен біріктірілген Авастинмен байланысты жағымсыз реакциялар кездесу жиілігінің азаюы тәртібімен атап көрсетілген. Авастинді қолданумен себеп-салдарлық байланысы анықталған жағымсыз реакциялар келтірілген, сонымен қатар айқындығы 3-5 дәрежедегі реакциялар (АҚШ, Ұлттық обыр институтының жіктеуі бойынша) бақылау тобындағыға қарағанда кемінде 2 % артық жиілікпен байқалды, айқындығы 1-5 дәрежедегі реакциялар ірі клиникалық зерттеулердің бірінде бақылау тобындағыға қарағанда кемінде 10 % артық жиілікпен байқалған. Бұл жағымсыз реакциялар клиникалық зерттеулер аясында, қауіпсіздігін тіркеуден кейін зерттеулердің, эпидемиологиялық

зерттеулердің / интервенциялық емес/ қадағалау зерттеулерінің, сондай-ақ өздігінен келген хабарламалар аясында байқалды.

Кейбір жағымсыз реакциялар химиотерапия аясында жиі байқалады, алайда олардың Авастинмен емдеудің салдарынан өршуі жоққа шығарылмайды: пегилирленген липосомалық доксорубицин немесе капецитабинді қолдану аясындағы алақан-табан синдромы, паклитаксел немесе оксалиплатин аясындағы шеткері сенсорлық нейропатия, паклитаксел аясындағы тырнақтардың зақымдануы және алопеция.

Өте жиі ($\geq 1/10$):

- фебрильді нейтропения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения
- анорексия
- шеткері сенсорлық нейропатия, дизартрия, бас ауыруы, дәм сезудің бұзылуы
- көру бұзылулары, көзден жас ағу
- гипертензия, вена тромбозы
- ентігу, ринит
- ректальді қан кетулер, стоматит, іштің қатуы, диарея, жүрек айнуы, құсу, іштің ауыруы
- жаралардың жазылуы кезіндегі асқынулар, эксфолиативтік дерматит, терінің құрғауы, тері пигментациясының бұзылулары
- артралгия
- протеинурия
- аналық бездер функциясының бәсеңдеуі
- астения, қажу, қызба, мукозиттер
- дене салмағының азаюы.

Жиі ($\geq 1/100, < 1/10$)

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

- летаргиялық жағдайлар

Сирек ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$):

- некроздаушы фасциит
- қайтымды артқы энцефалопатия

Жиілігі анықталмаған:

- бүйректің тромбоздық микроангиопатиясы
- өкпе гипертензиясы, мұрын қалқасының тесілуі
- асқазан-ішек жолының ойық жаралы асқынулары
- өт қалтасының тесілуі
- астыңғы жақсүйек остеонекрозы, басқа жерлерде орналасқан остеонекроз
- аналық бездер функциясының бәсеңдеуі
- шарана дамуының бұзылулары.

NCI-CTCAE бойынша 3-5 дәрежедегі жағымсыз реакциялар

Өте жиі ($\geq 1/10$):

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

Жиі ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- сепсис, абсцесстер, теріасты шелмайының қабынуы, несеп шығару жолдарының инфекциялары
- анемия, лимфоцитопения
- дегидратация
- ми қанайналымының бұзылулары, естен танулар, ұйқышылдық, бас ауыруы
- жүректің іркілісті жеткіліксіздігі, қарыншауістілік тахикардия
- артериялық тромбоэмболиялар, қан кетулер, терең веналар тромбозы
- өкпеден қан кету, қан түкіру, өкпе эмболиялары, мұрыннан қан кету, гипоксия, дисфония
- асқазан-ішек жолының тесілулері, илеус, ішек бітелісі, ректовагинальді жыланкөздер, тік ішек аймағының ауыруы
- алақан-табан синдромы (синдром пальмарлық-плантарлық эритродизэстезиялар), жаралардың жазылуының асқынулары
- жыланкөздердің түзілуі, миалгия, бұлшықет әлсіздігі, арқаның ауыруы
- кіші жамбас аймағының ауыруы
- летаргиялық жағдайлар, мукозиттер

Жиілігі белгісіз:

- некроздаушы фасциит
- аса жоғары сезімталдық реакциялары

- қайтымды артқы энцефалопатия, гипертензиялық энцефалопатия
- бүйректік тромбоздық микроангиопатия
- өкпе гипертензиясы, мұрын қалқасының тесілуі
- асқазан-ішек жолының ойық жаралы зақымданулары, АІЖ тесілулері, ректальді қан кетулер, өт қалтасының тесілуі
- астыңғы жақсүйек остеонекрозы
- аналық бездер функциясының бәсеңдеуі
- шарана дамуының бұзылулары.

Күрделі жағымсыз реакциялар туралы қосымша ақпарат:

Асқазан-ішек тесілулері

Авастинді қолдану тоқ ішектің немесе тік ішектің метастаздық карциномасымен немесе фистула дамыған пациенттерде асқазан-ішек тесілулерінің күрделі жағдайларымен қатар жүруі мүмкін.

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

Фистулалар

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

GOG-240 клиникалық зерттеуінде жатыр мойнының қайталанатын немесе метастаздық обыры бар пациент әйелдерде ішек-қынап жыланкөздерінің даму жиілігі Авастинді қабылдаған топта 8,3 %-ды, және бақылау тобында 0,9 %-ды құрады; пациент әйелдердің барлығында сыртатқысында сәулемен емдеу болған. Ішек-қынап жыланкөздерінің даму жиілігі Авастин + химиотерапияны қабылдаған, және бұрын сәулемен емделген жерде ісіктің қайталануы болған пациент әйелдер тобында 16,7 %, ал бұл кезде сәулеленген жерлерден тыс ісіктердің қайталануы бар пациент әйелдерде

осыған ұқсас көрсеткіш – 3,6 % құрады. Аталған көрсеткіштер бақылау тобында сәйкесінше 1,1 % және 0,8 %. Кей жағдайларда ішек-қынап жыланкөздері бар пациенттерде стома сала отырып оперативтік араласуды қажет ететін ішек бітелісінің дамуы байқалуы мүмкін.

Сондай-ақ GOG-240 клиникалық зерттеуінде жатыр мойнының қайталанатын немесе метастаздық обыры бар пациент әйелдерде Авастинді қолдану аясында 1,8 % жағдайда және бақылау тобында - 1,4 % жағдайда басқа жерлерде орналасқан жыланкөздердің (қынаптық, қуықтағы) дамығаны байқалды.

Сонымен қатар клиникалық зерттеулерде және дағдылы ағымдағы клиникалық тәжірибеде Авастинді қабылдаған пациенттердің басқа да ағзаларында (трахеоэзофагеальді, бронхоплевральді, урогенитальді, билиарлы) дамыған фистулалар туралы да хабарланды.

Фистулалардың дамуы Авастин қабылдай бастаған 1 аптадан бастап 1 жылдан аса уақытқа дейінгі емдеу курсының түрлі кезеңдерінде, ең жиісі емдеудің алғашқы 6 айында тіркелді.

Жаралардың жазылуы

Авастин жаралардың жазылу үдерісіне жайсыз әсерін тигізетіндіктен, соңғы 28 күн ішінде ауқымды хирургиялық араласу жасалған пациенттер ІІІ фазадағы клиникалық зерттеулерге қатысудан шеттетілді. МКРО бойынша зерттеулерде Авастин енгізуді бастаудан 28-60 күн бұрын операция жасалған пациенттерде жаралардың жазылу үдерісінде операциядан кейінгі қан кетулер немесе асқынулар қаупінің жоғарылауы байқалмаған. Егер пациентке операция сәтінде Авастин енгізілсе, операциядан кейін алғашқы 60 күнде дамитын операциядан кейінгі қан кетулер немесе жараның жазылудағы асқынулар жиілігінің жоғарылауы байқалды. Жиілігі 10 % (4/40) және 20 % (3/15) аралығында ауытқып отырды. Жергілікті таралған және СБМО кезінде жаралардың жазылуының 3-5 дәрежедегі асқынулары Авастинді паклитакселмен біріктіріп қабылдаған 1,1 % пациент әйелде және бақылау тобындағы 0,9 % пациент әйелде байқалды.

Клиникалық зерттеулерде аналық бездердің обыры бар пациент әйелдерде жаралар жазылуының 3-5 дәрежедегі бұзылулары (NCI-CTCAE) Авастинді тағайындағанда 1,1 % және бақылау тобында - 0,9 % жағдайда кездескен.

Гипертензия

Клиникалық зерттеулерде Авастин көмегімен емделген пациенттерде гипертензия жиілігінің (барлық дәрежелері) 42,1 % дейін, ал салыстыру тобында 14 % дейін ұлғаюы байқалды. 3 және 4 дәрежедегі гипертензия (ішуге арналған гипертензияға қарсы дәрілер тағайындауды талап еткен) Авастин алған пациенттерде 0,4-17,9 % жиілікте кездесті. 4 дәрежедегі гипертензия (гипертониялық криз) салыстыру тобындағы 0,2 % пациентпен салыстырғанда, Авастин алған 1,0 % пациентте байқалды.

Гипертензия әдетте ангиотензин өзгертуші фермент тежегіштері, диуретиктер, кальций өзекшелерінің блокаторлары тобындағы дәрілік

препараттармен жақсы бақыланды. Ол сирек жағдайда ауруханаға жатқызуға немесе Авастинді тоқтатуға себеп болды.

Гипертензиялық энцефалопатия өте сирек хабарланды, жағдайлардың кейбіреулері өлімге ұшыратты.

Авастинмен астасқан гипертензияның туындау қаупі пациенттердің бастапқы сипаттамаларымен, бұрыннан бар аурулармен немесе қатарлас емдеумен өзара байланысы болмаған.

Қайтымды артқы энцефалопатия синдромы (ҚАЭС)

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

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

Протеинурия

Клиникалық зерттеулерде Авастин алған пациенттерде жиілігі 0,7 %-дан 38 %-ға дейін болатын протеинурия жөнінде хабарланды. Ол ауырлығы бойынша клиникалық симптомсыз, транзиторлы түрлерден, іздік протеинуриядан ауырлығы бойынша басым көпшілігі 1 дәрежедегі нефроздық синдромға дейін ауытқумен болған. 3 дәрежедегі протеинурия емделген 3 %-дан аз пациентте білінді. 4 дәрежедегі протеинурия (нефротикалық синдром) 1,4 % пациентте байқалды. Авастиннің клиникалық зерттеулерінде байқалатын протеинурия бүйрек қызметінің бұзылуымен астаспаған, сирек жағдайларда Авастинмен емдеуді үзуді талап еткен.

Авастинмен емдеу басталғанша және емделу барысында несепті талдау көмегімен протеинурияға мониторинг жасау ұсынылған. Клиникалық зерттеулердің көпшілігінде несептегі ақуыздың 24 сағатта 2 г-ден көп деңгейі осы деңгейдің 24 сағатта 2 г дейін азайғанша Авастинмен емдеуді тоқтата тұруға себеп болады.

Қан кетулер

Клиникалық зерттеулерде бүкіл көрсеткіштері бойынша Ұлттық обыр институтының жалпы уыттылық критерийлері бойынша 3 және 5 дәрежедегі қан кетудің жалпы жиілігі Авастинді қабылдаған барлық пациенттердің 0,4-6,9 %-да және бақылау топтарының 4,5 %-да байқалды.

GOG-240 клиникалық зерттеуінде жатыр мойнының қайталанатын немесе метастаздық обыры бар пациент әйелдерде 3-5 дәрежедегі қан кетулердің даму жиілігі тек паклитакселмен және топотеканмен емдеу кезіндегі 4,6 %-бен салыстырғанда, Авастинмен паклитаксел және топотекамен біріктіріп емдеу кезінде 8,3 %-ды құрады.

Клиникалық зерттеулерде байқалған қан кетулер көбінесе ісік түйінінен (төменнен қараңыз), сондай-ақ елеусіз тері-шырыш қанталаулары болды.

Ісікпен астасқан қан кетулер

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

Обырдың жалпақжасушалы нұсқасы расталған немесе жалпақжасушалы түрінің басымдығымен аралас жасушалық типімен ҰЖЕӨ бар пациенттер келесі ІІІ фазадағы зерттеулерден шығарылып тасталды, ал ісік гистотипі белгісіз пациенттер зерттеуге кірістірілді. ҰЖЕӨ бар пациенттерде барлық ауырлық дәрежесіндегі қан кетулер Авастинді химиотерапиямен біріктіріп қабылдаған топта 9 %-ға дейінгі жиілікпен, және тек химиотерапияны қабылдаған топта – 5 %-ға дейінгі жиілікпен байқалды. Ауырлық дәрежесі 3-5 дәрежедегі қан кетулер/қан түкіру Авастинді химиотерапиямен біріктіріп қабылдаған топта 2,3 % жиілікпен, және тек химиотерапияны қабылдаған топта – 1 %-дан аз жиілікпен байқалды. Ауқымды қан кету жағдайларының үштен екісіне дейінгісі өліммен аяқталды.

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

Ісікпен астасқан қан кетулер, ісіктердің мида жасырын метастаздары бар пациенттерде орталық жүйке жүйесіндегі қан кетулерді қоса, басқа типтері мен орналасулары кезінде де сирек байқалды.

Рандомизацияланған клиникалық зерттеулерде ОЖЖ-да емделмеген метастаздары бар пациенттерде ОЖЖ-дағы қан кетулердің даму жиілігі бағаланған жоқ. 13 зерттеудің ретроспективтік талдау мәліметтері бойынша, бақылау тобындағы 96 пациенттегі 1 жағдаймен (5 дәрежедегі) (1 %) салыстырғанда, Авастинмен емдеу кезінде 91 пациенттің 3-еуінде (3,3 %) ОЖЖ метастаздарында қан кету байқалды (барлық жағдайлардың ауырлығы 4 дәрежедегі). Бұрын ОЖЖ-да метастаздық үдеріске қатысты ем қабылдаған пациенттерге жүргізілген екі зерттеуде (800-ге жуық пациент) Авастинді қабылдаған 83 пациенттің арасынан 1 қан кету жағдайы (2 дәрежедегі) тіркелді.

Барлық клиникалық зерттеулерде, *тері-шырыш қанталаулары* Авастинді қабылдаған пациенттерде 50 %-ға дейінгі жиілікпен байқалды. Олардың

ішінен анағұрлым жиі кездескені 1 дәрежедегі мұрыннан қан кету болды, оның ұзақтығы 5 минуттан аз болды, дәрі-дәрмекпен емдеусіз тыйылды және Авастинді енгізу режимін өзгертуді қажет еткен жоқ.

Елеусіз гингивальді немесе қынаптық қан кетулер жағдайлары туралы хабарламалар бар.

Тромбоэмболиялар

Артериялық тромбоэмболиялар

Клиникалық зерттеулерде ишемиялық инсультті, транзиторлы ишемиялық шабуылды және миокард инфарктісін қоса, артериялық тромбоэмболия жиілігі барлық көрсетілімдері бойынша, тек химиялық ем алған топпен салыстырғанда, химиялық еммен біріктірілген Авастин алған науқастар тобында жоғары болды.

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

AVF2192g зерттеуіне иринотеканмен емдеуге келмейтін мКРО бар науқастар қатысты. Осы зерттеуде артериялық тромбоэмболиялар жағдайлары, тек химиялық ем алған топпен салыстырғанда, Авастин алған пациенттер тобында да жоғары болды – тиісінше, 11 % (11/100) және 5,8 % (6/104).

Веналық тромбоэмболиялар

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

Барлық клиникалық зерттеулер қорытындысы бойынша веналық тромбоэмболия жағдайларының жиынтық жиілігі, бақылау топтарындағы 3,2 %-15,6 %-бен салыстырғанда, Авастин алған топтарда 2,8 %-дан 17,3 % дейін ауытқып отырды. 3-5 дәрежедегі веналық тромбоэмболиялар (NCI-CTCAE) тек химиотерапия қабылдаған пациенттердегі (жатыр мойнының обырын қоспағанда, барлық жерлерде орналасқан ісіктер кезінде) 4,9 %-бен салыстырғанда, бевацизумабты қабылдаған пациенттерде 7,8 жиілікпен байқалды. Жатыр мойнының қайталанатын немесе метастазды обыры бар пациенттерде 3-5 дәрежедегі (NCI-CTCAE) веналық тромбоэмболиялар паклитакселді цисплатинмен қабылдаған пациенттердегі 7 %-бен салыстырғанда, бевацизумабты паклитакселмен және цисплатинмен біріктіріп қабылдаған пациенттерде 15,6 %-ға дейінгі жиілікпен байқалған.

Тек химиялық емді қабылдағандармен салыстырғанда, Авастинді қабылдаған пациенттерде веналық тромбоэмболияның қайталану қаупі бар.

Іркілісті жүрек жеткіліксіздігі (ІЖЖ)

Авастинмен жүргізілген клиникалық зерттеулерде ІЖЖ ісіктердің әртүрлі орналасуымен науқастарда дамыды, бірақ көбінесе СБМО тұсында білінді. ІІІ сатыдағы зерттеулерде (AVF119g, E2100, B017707, AVF 3694g, AVF 3693g) СБМО бар науқастардың Авастин алған тобында, бақылау тобымен салыстырғанда, ауырлығы 3-5 дәрежедегі іркілісті жүрек жеткіліксіздігі жиілігінің жоғарылауы білінді: тиісінше, 3,5 % және 0,9 % дейін.

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

ІІ-ІV дәрежедегі ІЖЖ бұрыннан бар пациенттер (NУНА жіктеуі бойынша) клиникалық зерттеулерден шеттетілді, сондықтан осы топта Авастинмен емдеу аясында ІЖЖ даму қаупін бағалауға қатысты деректер жоқ.

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

ІЖЖ даму жиілігінің артуы клиникалық зерттеуде диффуздық В-іріжасушалы лимфомасы бар, Авастинді доксорубицинмен 300 мг/м² асатын жинақталатын дозада қабылдаған пациенттерде байқалды. Бұл зерттеуде R-СНОР режимі (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) R-СНОР+Авастин режимімен салыстырылды. Және ІЖЖ даму жиілігі екі топта да доксорубициннің алдыңғы тағайындалуымен салыстырғанда жоғары болса да, ІЖЖ айқындығы R-СНОР+Авастинді қабылдаған пациенттерде көбірек болды.

Доксорубицинді 300 мг/м² асатын жинақталатын дозада Авастинмен біріктіріп қабылдаған пациенттерде мұқият клиникалық қадағалау мен сәйкесінше кардиологиялық тексерулер қажет.

Некроздаушы фасциит

Жаралардың нашар жазылуы, асқазан-ішек жолының тесілуі немесе фистулалардың түзілуі аясында, әдетте, некроздаушы фасциит дамыған сирек жағдайлар жөнінде хабарламалар бар.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары, инфузиялық реакциялар

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

Инфекциялық асқынулар

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

Аналық бездер функциясының жеткіліксіздігі

Авастин тағайындалғанда аналық бездер қызметі жеткіліксіздігінің жаңа жағдайларының дамуы (3 ай бойы аменорея ретінде білінетін, ФСГ деңгейі 30 мХБ-мл кем) плацебо тағайындалған кездегіден жиірек байқалды.

Авастинді тағайындауды тоқтатқаннан кейін әйелдердің 86,2 %-ында аналық бездер функциясының қалпына келуі байқалды. Авастиннің фертильділікке кейін білінетін әсері анықталған жоқ.

Зертханалық ауытқулар

Нейтрофилдер мен лейкоциттер санының азаюы және несепте ақуыздың болуы Авастин тағайындаумен байланысты болуы мүмкін. Барлық клиникалық зерттеулерде Авастин алған пациенттерде ауырлығы 3 және 4 дәрежедегі зертханалық көрсеткіштердің ауытқу жиілігінің жоғарылауы білінді: гипергликемия, гемоглобин деңгейінің төмендеуі, гиперкалиемия, гипонатриемия, лейкопения, протромбиндік уақыттың және қалыпқа келтіруші көрсеткіштің артуы.

Егде жастағы пациенттер

Рандомизирленген клиникалық зерттеулерде жастың 65-тен асуы, цереброваскулярлық тромбозға шалдығуы, транзиторлы ишемиялық шабуылды және миокард инфарктісін қоса, артериялық тромбозға шалдығулардың даму қаупінің артуымен қатар жүреді. Пациенттердің осы тобында, 65 жасқа толмаған топпен салыстырғанда, басқа да қолайсыз реакциялар байқалды: 3-4 дәрежедегі лейкопения және тромбоцитопения, нейтропенияның барлық дәрежелері, диарея, жүрек айну, бас ауыру және қажу.

Зерттеулердің бірінде Авастинді қолдану аясында гипертензияның даму жиілігі, 65 жастан кіші пациенттерге қарағанда, егде жастағы пациенттерде 2 есе жоғары болды. Авастинді қолдану аясында аналық бездердің платина препараттарына төзімді қайталанатын обыры бар пациент әйелдерде алопеция, мукозиттер, шеткергі сенсорлық нейропатия, протеинурия мен гипертензия 65 жастан кіші пациенттерге қарағанда, егде жастағы пациенттерде кемінде 5 %-ға жиі байқалды.

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

18 жасқа толмаған пациенттер

Авастинді 18 жасқа толмаған пациенттерде пайдаланудың қауіпсіздігі анықталмаған. Әдебиеттер мәліметтері бойынша 18 жасқа толмаған пациенттерде Авастинді қолдану аясында мандибулярлық емес остеонекроз жағдайы байқалған.

Тіркеуден кейінгі кезеңде байқалатын жағымсыз реакциялар:

Сирек ($\geq 1/10,000$ - $< 1/1,000$):

- некроздаушы фасциит (жаралар жазылуының асқынулары, АІЖ тесілуінің, немесе фистулалар түзілуінің аясында)

– қайтымды артқы энцефалопатия синдромы

Өте сирек (<1/10,000):

– гипертензиялық энцефалопатия

Жиілігі анықталмаған:

- төмендегі көріністермен жүретін аса жоғары сезімталдық реакциялары: еңтігу/тыныстың тарылуы, қан тебулер, ысынулар, терінің қызаруы, кеуденің ауыруы, гипотензия немесе гипертензия, жүрек айнуы/күсу, діріл
- ренальді тромбоздық микроангиопатия, ол сунитинибпен бір мезгілде немесе онсыз қолдану аясындағы протеинуриямен білінуі мүмкін
- мұрын қалқасының тесілуі, өкпе гипертензиясы, дисфония
- өт қалтасының тесілуі
- астыңғы жақсүйек остеонекрозы (көп жағдайларда, бастапқыда аталған аурудың даму қаупі жоғары болған пациенттерде, әсіресе инфузиялық бисфосфонаттарды қолдану аясында және/немесе инвазивтік стоматологиялық емшаралар аясында)
- мандибулярлық емес остеонекроз (18 жасқа толмаған пациенттерде)
- Авастинді монотерапияда немесе эмбриоуытты дәрілермен біріктіріп қабылдаған пациент әйелдерде шарана дамуының бұзылу жағдайлары.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

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

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Цитостатиктердің бевацизумаб фармакинетикасына әсері

Клиникалық зерттеулерде фармакокинетикасын зерттеген кезде Авастиннің таралуына бір мезгілде енгізілген цитостатиктердің клиникалық елеулі фармакокинетикалық өзара әрекеттесу әсері анықталмаған. ИФЛ-мен (иринотекан+5-ФУ/ФК) біріктіріп немесе монотерапияда Авастин алған пациенттерде бевацизумабтың клиренс мәндерінде айырмашылық болмаған. Басқа цитостатиктердің (5-ФУ, карбоплатин, паклитаксел және доксорубицин) бевацизумаб клиренсіне ықпал етуі клиникалық тұрғыда маңызсыз деп қарастырылады.

Бевацизумабтың ісікке қарсы басқа препараттар фармакинетикасына әсері

Дәрілер арасындағы өзара әрекеттесу бойынша AVF3135g зерттеуінің нәтижелері бевацизумабтың иринотекан мен оның белсенді SN38 метаболитінің фармакокинетикасына сенімді ықпалы жоқ екенін жария етті. NP18587 зерттеуінің нәтижелері бойынша бевацизумабтың

капецитабин мен оның метаболиттерінің фармакокинетикасына елеулі ықпал етуі болмаған. Сонымен қатар оксалиплатин фармакокинетикасына да ықпалы болмаған, бұл бос және байланысқан платина деңгейі бойынша анықталды. В017705 зерттеуі бевацизумабтың альфа-2а интерфероны фармакокинетикасына ықпалының жоқ екенін көрсетті.

Бевацизумаб гемцитабинмен біріктіріліп қолданылған В017704 зерттеуінде бевацизумабтың гемцитабин фармакокинетикасына ықпал етуіне нақты дәлелдер алынбаған.

Екі зерттеуде бүйрек жасушасының метастаздық обыры бар, Авастинді (әр 2 апта сайын 10 мг/кг) сунитиниб малатымен (тәулігіне 50 мг) біріктіріп қабылдаған 19 пациенттің 7-еуінде микроангиопатиялық гемолитикалық анемия (симптомдары: эритроциттердің фрагментациясы, анемия, тромбоцитопения) дамығаны байқалды. Сонымен қатар гипертензия, креатинин деңгейінің жоғарылауы, неврологиялық симптомдар байқалды. Бұл құбылыстардың барлығы қайтымды болды және Авастин мен сунитиниб малатын тоқтатқаннан кейін басылды.

Платина препараттарымен немесе таксандармен біріктірілімі

ҰЖЕӨ мен СБМО бар пациенттерде платина препараттарымен немесе таксандармен біріктіріп емдеу аясында нейтропения, фебрильді нейтропения, нейтропения аясындағы немесе онсыз инфекциялық асқынулардың ауыр жағдайларының жиілігі артқаны байқалды.

Эпидермальді өсу факторы (EGFR) рецепторларына моноклональді антиденелер Авастинмен және химиотерапиямен біріктіріп

Эпидермальді өсу факторы (EGFR) рецепторларына моноклональді антиденелерді мКРО емдеу үшін бевацизумабпен және химиотерапиямен біріктіріп тағайындамаған дұрыс. мКРО бар пациенттерде EGFR-ге моноклональді антиденелер (сәйкесінше панитумуммаб және цетуксимаб,) бевацизумабпен және химиотерапиямен біріктіріліп қолданылған PACCE және CAIRO-2 зерттеулерінде үдемесіз тірі қалу және/немесе жалпы тірі қалу жағдайының төмендегені және бевацизумаб + химиотерапия режимімен салыстырғанда уыттылығының артқаны байқалды.

Сәулемен емдеу

Сәулемен емдеуді Авастинмен үйлестірудің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Айрықша нұсқаулар

Науқастың медициналық құжаттамасында препараттың саудалық атауы мен серия нөмірін көрсету керек. Препаратты қандай-да бір басқа биологиялық дәрілік препаратқа алмастыруды емдеуші дәрігермен келісу керек.

Асқазан-ішек жолының тесілуі

Жиекті немесе тік ішектің метастаздық обыры бар пациенттерде химиялық еммен біріктіріп Авастинмен емдегенде асқазан-ішек жолы тесілуінің даму қаупі жоғары болады. Құрсақішілік қабыну мКРО науқастарда асқазан немесе ішек тесілуінің қауіп факторы болуы мүмкін, сондықтан ондай

пациенттерді бевацизумабпен емдеуде сақтық таныту қажет. Бұрын қабылданған сәулемен емдеу курстары жатыр мойнының обыры бар пациенттерде (жатыр мойнының обыры бар, АІЖ тесілулері дамыған, анамнезінде сәулемен емдеу болған барлық пациенттерде) АІЖ тесілулері дамуының қауіп факторы болып табылады. Тесілу дамыған жағдайда Авастинмен емдеуді тоқтату керек.

Гастроинтестинальді-қынаптық жыланкөздердің түзілуі

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

Жыланкөздердің басқа түрлерінің түзілуі

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

Жаралардың жазылуы кезіндегі асқынулар

Авастин анастомоздар түзілуінің нашарлауын қоса, жаралардың жазылуына теріс ықпал етуі мүмкін. Бевацизумабпен емдеуді хирургиялық араласудан кейін 28 күн өткен соң барып немесе хирургиялық жара толық жазылғаннан кейін бастау керек. Жараның жазылуымен байланысты асқынулар дамығанда Авастинді жара толық жазылғанша уақытша тоқтата тұру керек. Факультативтік хирургиялық араласу жасалған жағдайда да Авастинді қабылдауды уақытша тоқтату қажет.

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

Гипертензия

Авастин алған пациенттерде артериялық гипертензияның пайда болу жиілігінің жоғарылауы байқалды. Қауіпсіздігіне қатысты клиникалық деректер артериялық гипертензия жағдайларының жиілігі бевацизумаб дозасына байланысты емес деп жорамалдауға мүмкіндік береді. Артериялық гипертензиясы бақыланбайтын пациенттерде емдеуді бастаған

сәтте Авастиннің ықпал етуі жөнінде ақпарат жоқ. Мұндай пациенттерге Авастин тағайындалғанда сақтық танытып, АҚ-ды ұдайы бақылап отыру қажет. Дәрімен емдеуді талап ететін артериялық гипертензиясы бар пациенттерде АҚ-ның талапқа сай бақылануына жеткенше Авастинмен емдеуді уақытша тоқтату ұсынылады. Егер АҚ-ға дәрі-дәрмектік бақылау орнатудың сәті түспесе және/немесе гипертониялық криз дамыса, Авастин қабылдауды тоқтату қажет.

Қайтымды артқы энцефалопатия синдромы (ҚАЭС)

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

Протеинурия

Анамнезінде артериялық гипертензиясы бар пациенттерде протеинурияның даму қаупі жоғары. 1 дәрежедегі протеинурия Авастиннің дозасына байланысты болуы мүмкін.

Авастинмен емдеу басталғанша және емделу кезінде протеинурияға қатысты несеп талдауын жасау ұсынылады. 4 дәрежедегі протеинурия (нефроздық синдром) дамығанда Авастинді тоқтату қажет.

Артериялық тромбоэмболия

Клиникалық зерттеулерде ишемиялық инсультті, транзиторлық ишемиялық шабуылды және миокард инфарктісін қоса, артериялық тромбоэмболияның жиілігі, тек химиотерапияны қабылдаған топпен салыстырғанда, Авастинді химиотерапиямен біріктіріп қабылдаған науқастар тобында жоғары болды. Анамнезінде артериялық гипертензиямен байланысты аурулары бар, химиялық еммен біріктірілген Авастин алатын, 65 жастан асқан пациенттерде емделу кезінде артериялық тромбоэмболияның пайда болу қаупі жоғары. Осындай пациенттерді Авастинмен емдеуді абайлап жүргізген жөн. Артериялық тромбоэмболиялық асқынулар дамығанда Авастинмен емдеуді тоқтату керек.

Веналық тромбоэмболия

Авастин алып жүрген науқастарда, өкпе тромбоэмболиясын қоса, веналық тромбоэмболиялық асқынулардың даму қаупі жоғарылауы мүмкін. Науқастың өміріне қатер төндіретін өкпе тромбоэмболиясы дамығанда (4-ші дәреже) Авастинмен емдеуді тоқтату керек, 3-ші және одан төмен дәрежесінде пациенттер аса мұқият бақылауды қажет етеді.

Қан кету

ОЖЖ метастаздық зақымданған, Авастин алып жүрген науқастарда болған миға қан құйылу қатері қазіргі уақытта белгісіз, өйткені осы пациенттер

клиникалық зерттеулерден шеттетілген. Сондықтан миында метастаздары бар науқастарға Авастин тағайындауға болмайды.

Авастин алатын пациенттерде, әсіресе, ісікпен байланысты қан кету қаупі жоғары болуы мүмкін. Егер емделу кезінде ауырлығы 3 немесе 4 дәрежедегі қан кету болса, Авастинді тоқтату керек.

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

Өкпеден қан кету/қан түкіру

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

Іркілісті жүрек жеткіліксіздігі

Клиникалық зерттеулерде ІЖЖ-мен байланысты қолайсыз құбылыстар туралы хабарланды. Симптомдары сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясының симптомсыз төмендеуінен емдеуді немесе ауруханаға жатқызуды талап ететін клиникалық айқын ІЖЖ дейін ауытқыды. ІЖЖ симптомдары дамыған пациенттердің көпшілігі СБМО-нан зардап шеккен және антрациклиндермен емделген, оның алдында кеуде қуысының сол жақ жартысына сәулелі ем алған немесе анамнезінде ишемиялық жүрек ауруының болуы немесе кардиоуытты препараттарды қабылдау сияқты ІЖЖ-нің басқа да қауіп факторлары болған.

Анамнезінде антрациклиндермен ем қабылдаған және қабылдамаған пациенттер қатысқан AVF3694g зерттеуінде, тек антрациклиндерді қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, бевацизумабты антрациклиндермен біріктіріп емделген пациенттерде ІЖЖ даму жиілігінің артқаны білінген жоқ. 3 дәрежедегі және одан жоғары ІЖЖ даму жиілігі (NCI CTCAE) бевацизумабты антрациклиндермен біріктіріп қабылдаған пациенттерде біршама жиі байқалды. Бұл мәліметтер пациенттері антрациклиндерді қабылдамаған басқа клиникалық зерттеулердің мәліметтеріне сәйкес келеді.

Клиникалық айқын жүрек ауруы немесе бұрыннан іркілісті жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге Авастин сақтықпен тағайындалу керек.

Нейтропения

Кейбір миелоуытты химиялық препараттармен біріктіріп Авастинмен ем алған пациенттерде, тек химиялық ем алғандармен салыстырғанда, ауыр нейтропенияның, фебрильді нейтропенияның немесе ауыр нейтропениялы инфекциялардың (өлімді жағдайларды қоса) даму қаупінің жоғарылауы

болды. Көбінесе мұндай жағдайлар ҰЖЕӨО және СБМО емдеуде Авастинмен платина препараттарымен немесе таксандармен біріктіріп, немесе жатыр мойнының қайталанатын немесе метастаздық обыры бар пациент әйелдерде карбоплатинмен және топотеканмен біріктіріп емдеу аясында байқалған.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары /инфузиялық реакциялар

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

Астыңғы жақсүйек остеонекрозы

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

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

Көз ішіне қолданылуы

Авастин көз ішіне қолдануға арналмаған.

Көру мүшелері тарапынан болатын бұзылулар

Авастиннің онкологиялық пациенттерді емдеуге арналған көзішілік инъекцияларын қабылдаған пациенттердегі күрделі офтальмологиялық бұзылу жағдайлары туралы хабарланды. Бұл реакцияларға инфекциялық эндофтальмит, көзішілік қабыну, инфекциялық емес эндофтальмит, увеит, шынытәрізді дененің қабынуы, торқабықтың ажырауы, көзішілік қан қысымының жоғарылауы, көзішілік қан кетулер, торқабыққа қан құйылу, конъюнктива қабығының қанталауы жатады. Жағдайлардың бір бөлігі толық соқырлықты қоса, түрлі дәрежеде көрмей қалуға алып келді.

Көзішілік қолданудың жүйелі әсерлері

Қантамыр эндотелийінің айналымдағы өсу факторы концентрациясының төмендегені байқалды. Көз ішіне енгізген кезде қан құйылуылар мен артериялық тромбоэмболия да байқалған.

Аналық бездер функциясының бәсеңдеуі

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

Жүктілік

Ангиогенез шарана дамуында аса ерекше маңызды рөл атқарады. Авастин қабылдау нәтижесінде ангиогенездің бәсеңдеуі жүктіліктің қолайсыз аяқталуына әкелуі мүмкін. IgG иммуноглобиндерінің плацента арқылы

өтетіні белгілі және Авастин шарана ангиогенезді бәсеңдетеді деп жорамалданады, бұл шарана күрделі бұзылулардың дамуына әкелуі мүмкін. Сондықтан жүктілік кезінде Авастин қабылдауға болмайды. Бала туу жасындағы әйелдер емделу кезінде және одан кейін (6 айға дейін) тиімді контрацепция әдістерін пайдалануы тиіс.

Лактация кезеңі

IgG иммуноглобиндерінің емшек сүтімен бөлінетінін ескерсек, бевацизумаб жаңа туған нәрестенің дамуы мен өсуіне зиян келтіруі мүмкін, әйелдер емделу кезінде бала емізуді тоқтатып, Авастиннің соңғы дозасын енгізгеннен кейін кем дегенде 6 ай бойы сәбиін емізбеуі тиіс.

Балалар мен жасөспірімдер

Балалар мен жасөспірімдерде бевацизумабтың қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелмеген.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Авастиннің автокөлік пен механизмдерді басқару қабілетіне әсер етуі зерттелмеген. Алайда, Авастинмен емделудің қозғалыстағы механизмдерді басқару қабілетін немесе ойлау белсенділігін нашарлатуы мүмкін жағымсыз құбылыстардың жиілігін арттыратынына дәлелдер жоқ.

Артық дозалануы

Сиптомдары: бевацизумабты ең жоғары 20 мг/кг дозада вена ішіне тағайындағанда бірнеше пациентте ауыр дәрежедегі бас сақинасы байқалды.

Артық дозаланған кезде жоғарыда аталған жағымсыз құбылыстар күшеюі мүмкін.

Емі: арнайы антидоты жоқ. Симптоматикалық ем.

Шығарылу түрі және қаптамасы

4 мл және 16 мл препараттан пластмасса қақпағы бар алюминий қалпақшамен қаусырылған, резеңке тығынмен тығындалған шыны құтыларда. 1 құты медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынған.

Сақтау шарттары

Түпнұсқалық қаптамада 2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды.

Сақтау мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды

Дәріханадан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Кайзераугст, Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

немесе

Рош Диагностикс ГмбХ, Германия

Roche Diagnostics GmbH

Sandhofer Strasse 116, Mannheim D-68305, Germany

Тіркеу куәлігінің иесі

Ф. Хоффманн Ля Рош Лтд., Швейцария

Қаптаушы

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Кайзераугст, Швейцария

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы

«Рош Қазақстан» ЖШС

050000, Алматы қ., Қонаев к-сі, 77,

«Park View Office Tower» бизнес орталығы, 15 қабат

Тел.: +7 (727) 321 24 24, факс: + 7 (727) 321 24 25

e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com