

Додаток 29  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про доклінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Емблавео порошок для концентрату для розчину для інфузій, 1,5 г/0,5 г
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
2) проведені дослідження	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	<p><b>Механізм інгібування</b> Азтреонам (АТМ) — це синтетичний моноциклічний β-лактамний антибіотик із широким спектром дії проти грамнегативних збудників<sup>1</sup>. АТМ із високою афінністю зв'язується з пеніцилін зв'язувальними білками 3 (РВР3), важливою пептидоглікановою транспептидазою грамнегативних бактерій, і порушує синтез пептидоглікану, що призводить до загибелі клітин<sup>2</sup>. Завдяки своїй унікальній монобактамній хімічній структурі АТМ неефективно гідролізується багатьма ферментами β-лактамаз оригінального спектру, які забезпечують резистентність до інших β-лактамних антибіотиків, як-от цефалоспорини першого та другого покоління. Однак АТМ ефективно гідролізується деякими представниками серинових β-лактамаз, включно з карбапенемазами, як-от карбаменемаза <i>K. pneumoniae</i> (КРС). У результаті загальна клінічна ефективність АТМ проти грамнегативних збудників виявилася зниженою через поширеність цих опосередкованих β-лактамазою</p>

<sup>1</sup> Sykes RB, Bonner DP, Bush K, et al. Azthreanam (SQ 26,776), a synthetic monobactam specifically active against aerobic gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother. 1982;21:85-92.

<sup>2</sup> Georgopapadakou NH, Smith SA, Sykes RB. Mode of action of azthreanam. Antimicrob Agents Chemother. 1982; 21:950-6.

	<p>механізмів резистентності в ключових грамнегативних збудників. У той час як метало-бета-лактамази (MBL) гідролізують практично всі <math>\beta</math>-лактамі антибіотики, вони не гідролізують АТМ<sup>3</sup>.</p> <p><b>Механізм інгібування</b> Авібактам (АVI) — це перший у своєму класі не-<math>\beta</math>-лактаміний інгібітор <math>\beta</math>-лактамази. АVI інгібує бета-лактамази розширеного спектра (ESBL) і карбапенемази класу А, <math>\beta</math>-лактамази класу С і деякі оксацилінази та карбапенемази класу D. Структурно АVI є [3.2.1] похідним діазабіциклооктанону (DABCO), який використовує реактивну сечовину, а не <math>\beta</math>-лактамі для інгібування серинових <math>\beta</math>-лактамаз<sup>4</sup>.</p> <p>Як і нещодавно схвалені інгібітори <math>\beta</math>-лактамази ваборбактам і релебактам, механізм інгібування <math>\beta</math>-лактамаз за допомогою АVI є ковалентним, але оборотним, на відміну від інших доступних інгібіторів, а саме клавуланової кислоти, сульбактаму та тазобактаму, які є ковалентними й необоротними<sup>5,6</sup>.</p> <p><math>\beta</math>-лактамази класу В, металоферменти (MBL), гідролізують <math>\beta</math>-лактамі антибіотики за механізмом, відмінним від механізму серинових ферментів класів А, С і D<sup>7</sup>, і не піддаються інгібуванню АVI. Під час тестування із ферментами класу MBL, а саме VIM-1, NDM-1, FEZ-1 та IMP-1, АVI в концентраціях від 390 до 1400 мкМ не інгібував їхню активність навіть у високих концентраціях (залишкова активність VIM-1 — 95 %; NDM-1 — 100 %; FEZ-1 — 97 %; IMP-1 — 60–70 %)⁸.</p> <p><b>Механізм інгібування АТМ-АVI</b> АТМ не гідролізується МBL, які інактивують більшість <math>\beta</math>-лактаміних антибіотиків, але гідролізується деякими сериновими <math>\beta</math>-лактамазами, як-от ESBL, і сериновими карбапенемазами, включно з КРС. Ці серинові <math>\beta</math>-лактамази ефективно інгібуються за допомогою АVI. Отже, комбінація АТМ і АVI забезпечує широке охоплення бактеріальних збудників, що містять численні гени резистентності до <math>\beta</math>-лактамази, включно з МBL.</p>
2) вторинна фармакодинаміка	Комбінація АТМ-АVI не оцінювалася на предмет нецільової фармакологічної дії. Проте нецільову

<sup>3</sup> Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, et al. Metallo- $\beta$ -lactamases: the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev. 2005;18:306-25.

<sup>4</sup> Coleman K. Diazabicyclooctanes (DBOs): a potent new class of non- $\beta$ -lactam  $\beta$  lactamase inhibitors. Curr Op Microbiol 2011;14:550–6.

<sup>5</sup> Ehmman DE, Jahić H, Ross PL, et al. Avibactam is a covalent reversible non- $\beta$ -lactam  $\beta$ -lactamase inhibitor. Proc Natl Acad Sci USA. 2012;109:11663-8.

<sup>6</sup> Zhanel GG, Lawrence CK, Adam H, et al. Imipenem-Relebactam and Meropenem-Vaborbactam: Two Novel Carbapenem- $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations Drugs. 2018;78(1):65-98.

<sup>7</sup> Wang Z, Fast W, Valentine AM, Benkovic SJ. Metallo- $\beta$ -lactamase: structure and mechanism. Curr Opin Chem Biol. 1999; 3: 614–22.

<sup>8</sup> Дослідження CAZ-AVI-M2-123.

	<p>фармакологічну дію оцінювали під час застосування АТМ та АVІ окремо. Результати наведені нижче. Ці дані вказують на низький ризик нецільової фармакологічної дії на рівні максимальної рекомендованої дози для людини (MRHD) АТМ-АVІ. Це підтверджується клінічними даними щодо АТМ-АVІ.</p> <p><u>АТМ</u></p> <p>АТМ було протестовано в електрофізіологічних аналізах у максимальній концентрації 10 мМ і на п'яти іонних каналах, задіяних у роботі серця (дослідження 1111SY). АТМ мав низьку активність (<math>IC_{50} &gt; 10</math> мМ) у взаємодії з hKv11.1, hCav1.2/<math>\beta 2/\alpha 2\delta</math>, hKv7.1/hKCNE1. Не було виявлено блокади hNav1.5 або hKv4.3/hKChIP2.2 аж до максимальної тестової концентрації 10 мМ (або 4354 мкг/мл у незв'язаному стані з використанням молекулярної маси 435,43) або в 96 разів вище прогнозованої експозиції АТМ (на основі незв'язаної <math>C_{max}</math> на рівні MRHD).</p> <p><u>АVІ</u></p> <p>АVІ випробували в панелі нецільового скринінгу з 50 аналізів у разовій концентрації 100 мкМ (або 27 мкг/мл у незв'язаному стані, або у 2,4 раза вище прогнозованої <math>C_{max}</math> у незв'язаному стані для АVІ 11,4 мкг/мл на рівні MRHD для АТМ-АVІ; для АVІ використовували молекулярну масу 265,24). Не було виявлено значущої активності (яка була би визначена як <math>&gt; 50</math> % інгібування) (дослідження 9920321).</p> <p>АVІ також тестували в єдиній концентрації 1000 мкМ (або 265 мкг/мл у незв'язаному стані, або у 23 рази вище прогнозованої <math>C_{max}</math> АVІ у незв'язаному стані на рівні MRHD для АТМ-АVІ) у 12 аналізах активності серинових протеаз. АVІ не мав значущої активності (дослідження 1078591). Крім того, активність АVІ щодо трьох серинових протеаз, хімотрипсину, плазміну й тромбіну, оцінювали в діапазоні 5 концентрацій до максимальної 10 мМ (або 2650 мкг/мл у незв'язаному стані, або <math>&gt; 200</math> разів вище прогнозованої <math>C_{max}</math> АVІ у незв'язаному стані на рівні MRHD для АТМ-АVІ). АVІ не мав значущої активності щодо протеаз плазміну або тромбіну, тоді як для хімотрипсину було визначено <math>IC_{50}</math> 1,49 мМ (або 395 мкг/мл у незв'язаному стані, або 35-кратне перевищення прогнозованої <math>C_{max}</math> АVІ у незв'язаному стані на рівні MRHD для АТМ-АVІ) (дослідження 1078591).</p>
3) фармакологія безпеки	<p>Комбінація АТМ-АVІ не оцінювалася в дослідженнях фармакологічної безпеки. Проте фармакологічну безпеку оцінювали під час застосування АТМ та АVІ окремо. Результати наведені нижче.</p>

	<p>АТМ</p> <p>Були проведені дослідження для оцінювання потенційного впливу АТМ на нервово-легеневі, серцево-судинні та ниркові функції, а результати серії цих досліджень свідчили на підтримку реєстрації. Однак описи цих досліджень не містили достатньої деталізації для оцінки.</p> <p>АVI</p> <p>У пацюків АVI не мав значущого впливу на вегетативні, моторні та поведінкові параметри під час відбору за профілем Ірвіна в найвищій досліджуваній дозі 1000 мг/кг, що вводилася в/в болюсно (дослідження DSE 2003-1095) або за допомогою 30-хвилинної в/в інфузії (дослідження 05.624/4). АVI не впливав на дихальну функцію (дослідження 05.622/4) у найвищій досліджуваній дозі 1000 мг/кг за допомогою 30-хвилинної в/в інфузії. АVI не впливав на функцію нирок у пацюків, за винятком дозозалежного збільшення екскреції натрію, що може бути пов'язане з уведенням його натрієвої солі (дослідження 05.623/4). Сполука не впливала на струм НЕРГ у клітинах НЕК293 і не спричиняла значних змін серцево-судинних і ЕКГ-параметрів у собак зі збереженою свідомістю, обстежених телеметрично (дослідження DSE 1730, 05.626/4, 05.625/4), у дозах до 1000 мг/кг, уведених за допомогою 30-хвилинної в/в інфузії, що призводило до 265-кратних меж експозиції <math>C_{max}</math> незв'язаної речовини. Хоча АVI дійсно спричинив підвищення артеріального тиску після болюсного в/в уведення в пацюків, ефект був дуже короточасним і тривав лише приблизно 2 хвилини після закінчення введення дози (дослідження DSE 2003-1094).</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	Фармакодинамічні дослідження взаємодії АТМ-АVI, АТМ або АVI з іншими препаратами не проводилися.
<b>3. Фармакокінетика:</b>	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Метод вискоелективної рідинної хромато-мас-спектрометрії/мас-спектрометрії (ВЕРХ-МС/МС) був валідований для визначення АТМ та АVI у плазмі крові пацюків із додаванням $K_2EDTA$ методом преципітації білків і детекції в режимі визначення негативних іонів (дослідження КРV001 АТМ-АVI). Діапазон становив від 20 до 20 000 нмоль/л АТМ і від 40 до 40 000 нмоль/л АVI, а нижня межа кількісного визначення була встановлена на рівні 20 нмоль/л для АТМ і 40 нмоль/л для АVI. Короткострокова й довгострокова стабільність була достатньою для підтримання досліджень токсичності досліджуваної комбінації на пацюках.
2) всмоктування	АТМ та АVI вводять внутрішньовенно. Пероральна біодоступність АТМ та АVI є низькою у видів тварин,

	<p>використовуваних у доклінічних дослідженнях, і в людини.</p> <p><b>Фармакокінетичні показники за одноразового введення</b></p> <p>Фармакокінетика одноразової дози АТМ та АVІ в комбінації у видів тварин, використовуваних у доклінічних дослідженнях, не досліджувалася.</p> <p><b>Фармакокінетика за багаторазового введення (токсикокінетика)</b></p> <p>Токсикокінетичні дані, отримані під час досліджень токсичності досліджуваної комбінації в пацюків, оцінювали щодо статевих відмінностей в експозиції, залежності «доза — експозиція» і залежних від часу змін системної експозиції АТМ та АVІ в плазмі крові.</p> <p>Токсикокінетичні дані 28-денного дослідження токсичності досліджуваної комбінації на пацюках (дослідження 612242 [3700AR]), яке проводилося згідно з вимогами належної лабораторної практики (GLP), включено до огляду доклінічних досліджень<sup>9</sup>.</p> <p>Самцям тварин вводили кожен з таких доз: 1000 мг/кг/добу тільки АТМ, 400 мг/кг/добу тільки АVІ, 750 мг/кг/добу АТМ + 300 мг/кг/добу АVІ та 1000 мг/кг/добу АТМ + 400 мг/кг/добу АVІ. Самицям тварин вводили кожен з таких доз: 1500 мг/кг/добу тільки АТМ, 600 мг/кг/добу тільки АVІ, 750 мг/кг/добу АТМ + 300 мг/кг/добу АVІ та 1500 мг/кг/добу АТМ + 600 мг/кг/добу АVІ.</p> <p>У 1-й день під час комбінованого застосування спостерігалось загалом пропорційне збільшення системної експозиції АТМ та АVІ зі збільшенням дози. Не було жодних доказів накопичення АТМ та АVІ за повторного введення, що відображалось в системній експозиції обох аналітів, яка була загалом порівнянною між 1-м та 28-м днями в усіх групах дозування в обох статей. Не було різниці в експозиції жодного аналіту незалежно від дозування окремо чи застосування в комбінації. Не було жодних доказів, які б указували на пов'язані зі статтю відмінності в системній експозиції АТМ або АVІ.</p>
3) розподіл	<p><b>Зв'язування АТМ з білками плазми крові</b></p> <p>Зв'язування АТМ з білками <i>in vitro</i> визначали в плазмі крові мишей, пацюків і людини.</p> <p>Зв'язування АТМ у сироватці крові мишей лінії ICR визначали методом ультрафільтрації в діапазоні концентрацій від 56 до 977 мкМ у межах фармакологічного дослідження (дослідження АТМ-АVІ-М1-002). Зв'язування у сироватці крові мишей було змінним і варіювало від 90,8 % до 35,6 % (від 9,2 %</p>

<sup>9</sup> Огляд доклінічних досліджень, таблиця 2.4.3-1 і таблиця 2.4.3-2.

	<p>до 64,4 % для незв'язаної форми) у досліджуваних концентраціях <sup>10</sup> і демонструвало залежність від концентрації.</p> <p>Зв'язування з білками в плазмі пацюків коливалося від 60,1 % до 60,5 % (від 39,5 % до 39,9 % незв'язаної форми) і не залежало від концентрації (дослідження КРJ001<sup>11</sup>).</p> <p>Зв'язування в плазмі крові людини в дослідженні КРJ001 коливалося від 24,0 % до 45,9 % (від 54,1 % до 76,0 % незв'язаної форми). Зв'язування було нижчим за 500 мкМ (24,0 %), ніж за концентрацій у діапазоні від 0,5 мкМ до 50 мкМ; однак варіабельність цих даних була досить високою (діапазон стандартного відхилення (СВ) від 7,5 % до 13,7 %). В окремому дослідженні (дослідження BS001265-45) зв'язування АТМ у плазмі крові людини досліджували докладніше, використовуючи 9 концентрацій від 1 мкМ до 500 мкМ<sup>12</sup>. У цьому дослідженні вільна фракція за концентрації 1 мкМ була дещо нижчою, ніж за концентрацій від 5 до 500 мкМ (клінічно значущі концентрації), де зв'язування не залежало від концентрації та де вільна фракція становила <math>61,6 \% \pm 2,27 \%</math> (середнє значення <math>\pm</math> СВ). Низьке стандартне відхилення (від 0,497 % до 4,63 %) цих даних ілюструє якість даних, і на цій підставі такі дані, як вважається, мають більшу робастність. Середнє значення 38 % зв'язаної форми (62 % незв'язаної форми) використовується для розрахунку незв'язаного АТМ у плазмі крові людини.</p> <p><b>Зв'язування АVІ з білками плазми крові</b></p> <p>Зв'язування [<sup>14</sup>C]АVІ з білками плазми крові <i>in vitro</i> визначали методом ультрафільтрації в плазмі крові мишей, пацюків, кролів, собак і людини, зібраної з використанням літій-гепарину як антикоагулянту (дослідження NXL104/РК0001<sup>13</sup>).</p> <p>Метод ультрафільтрації дає низький рівень неспецифічного зв'язування (3,1 %), а тому підходить для вимірювання концентрації зв'язаного та незв'язаного білка в плазмі крові. Зв'язування АVІ (від 0,25 до 2500 мкг/мл; від 0,94 до 9400 мкМ) у плазмі тварин було низьким і залежало від концентрації (незв'язана фракція перевищувала 77,9 % у всіх досліджуваних умовах). Незв'язана фракція АVІ (від 0,5 до 50 мкг/мл; від 1,89 до 189 мкМ) у плазмі крові людини була високою та подібною для 3 досліджуваних</p>
--	--

<sup>10</sup> Огляд доклінічних досліджень, таблиця 2.4.3-3.

<sup>11</sup> Огляд доклінічних досліджень, таблиця 2.4.3-4.

<sup>12</sup> Огляд доклінічних досліджень, таблиця 2.4.3-5.

<sup>13</sup> Огляд доклінічних досліджень, таблиця 2.4.3-6.

	<p>концентрацій, коливаючись від 91,8 % до 94,3 % для незв'язаної форми. Середнє значення 92 % незв'язаної форми (8 % зв'язаної форми) використовується для розрахунку незв'язаного AVI у плазмі крові людини.</p> <p><b>Розподіл у клітинах крові</b></p> <p>Про розподіл ATM у клітинах крові/плазми не повідомлялося. Розподіл [<sup>14</sup>C]AVI у крові/плазмі <i>ex vivo</i> досліджували в межах досліджень загальної радіоактивності в пацюків (дослідження NXL104/PK0003) і собак (дослідження NXL104/PK0004).</p> <p>Співвідношення концентрацій у крові та плазмі становило 0,69 у пацюків і коливалося від 0,64 до 0,71 в окремих собак. Дослідження <i>in vitro</i> з оцінювання розподілу AVI в полінуклеарних лейкоцитах людини (дослідження NXL104/PK0008) показало, що коефіцієнт розподілу становить менше 10 %. Це свідчить про низьку спорідненість AVI до клітин крові.</p> <p><b>Проникнення в тканини</b></p> <p><b>ATM</b></p> <p>Після п/ш введення пацюкам концентрації ATM у тканинах і сироватці крові оцінювали через 30 і 60 хвилин після введення дози<sup>14</sup>. Концентрації ATM у нирках і печінці були вищими або подібними до концентрацій у сироватці крові. Концентрації в усіх інших тканинах та органах були нижчими, ніж у сироватці крові.</p> <p>ATM виявлено в спинномозковій рідині кролів і людей як у незапалених, так і в запалених мозкових оболонках<sup>15</sup>. В інструкції із застосування препарату Azactam для США (USPI)<sup>16</sup> повідомляється, що ATM проникає через плаценту та виявляється в кровообігу плода. Крім того, повідомляється, що ATM екскретується з грудним молоком у концентраціях, які становлять менше 1 % від концентрацій в одночасно отриманій сироватці материнських особин.</p> <p><b>AVI</b></p> <p>Після в/в уведення пацюкам тканинні концентрації радіоактивності, пов'язаної з AVI, були вищими в нирках, сечовому міхурі та цільній крові, ніж у плазмі (дослідження NXL104/PK0005). Концентрації в усіх інших тканинах та органах були нижчими, ніж у плазмі. Вища експозиція в нирках і сечовому міхурі відповідає виведенню препарату нирками. Значущі рівні AVI були виявлені в спинномозковій рідині інфікованих кролів</p>
--	--

<sup>14</sup> Bonner DP, Whitney RR, Baughn CO, et al. *In-vivo* properties of SQ 26,776. J Antimicrob Chemother 1981; 8:123-30.

<sup>15</sup> Ramsey C and MacGowan AP. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam. J Antimicrob Chemother 2016; 71:2704-712.

<sup>16</sup> [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/050580Orig1s046lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/050580Orig1s046lbl.pdf) (April 2021).

	<p>(дослідження NXL104/ПК0007). AVI проникає в легеневі альвеоли мишей (дослідження CAZ-AVI-M1-065). Концентрації в легневих альвеолах інфікованих і неінфікованих мишей були подібними та нижчими, ніж у плазмі крові.</p> <p>Плацентарне перенесення радіоактивності, пов'язаної з AVI, було підтверджене в пацюків і кролів (дослідження NXL104 KMR015; дослідження NXL104 KMB016). Експозиція AVI в молоці виявилася приблизно пропорційною дозі, із нижчими концентраціями в молоці, ніж у плазмі крові (дослідження АВ04833).</p>
<p>4) метаболізм</p>	<p><b>АТМ</b></p> <p>Метаболізм не є основним шляхом виведення ані у видів тварин, використовуваних у доклінічних дослідженнях, ані в людей. У дослідженні балансу мас у людини приблизно 20 % дози виводилось у формі метаболітів, причому головним ідентифікованим метаболітом був монобактам із відкритим кільцем (SQ-26,992)<sup>17</sup>.</p> <p>Цей метаболіт (SQ-26,992) становив приблизно від 5 до 10 % дози в пацюків, собак або мавп і приблизно 7 % у людей<sup>18</sup>.</p> <p><b>AVI</b></p> <p><i>In vitro</i> AVI піддавався мінімальному метаболізму в мікросомах печінки миші, кроля, собаки та людини. Метаболізм <i>in vivo</i> становив &lt; 26 % у пацюків і &lt; 20 % у собак, це вказує на те, що метаболічно опосередковане виведення не є головним шляхом кліренсу.</p> <p><i>In vivo</i> основні метаболічні шляхи у видів тварин, використовуваних у доклінічних дослідженнях, склалися з продуктів декарбонілювання, моногідроксилування та дигідроксилування AVI.</p> <p>Моногідроксиметаболіт, можливо, далі перетворювався на карбоксильний аналог. Метаболітів, що утворюються внаслідок кон'югації, не виявлено. У людини єдиним виявленим продуктом реакції були продукти декарбонілювання.</p> <p>Незмінений вихідний AVI був головним компонентом, пов'язаним із препаратом, у плазмі та сечі людини. Не було виявлено жодних доказів циркуляції метаболітів в організмі людини.</p>
<p>5) виведення</p>	<p><b>АТМ</b></p>

<sup>17</sup> Swabb EA, Singhvi SM, Leitz MA et al. Metabolism and pharmacokinetics of aztreonam in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24: 394-400.

<sup>18</sup> Kripalani KJ, Singhvi SM, Weinstein SH, et al. Disposition of [<sup>14</sup>C]aztreonam in rats, dogs, and monkeys. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984; 26(2):119-26.

	<p>Основним шляхом виведення в мишей, пацюків, собак і людей було виділення із сечею<sup>19,20</sup>. У мишей і пацюків невелика кількість (приблизно 13 % дози) виводилася із жовчю.</p> <p><b>AVI</b></p> <p>Виведення AVI вивчали в пацюків, кролів, собак і людей. Виведення із сечею становило приблизно від 73 % до 97 % введеної дози у всіх видів тварин. Більша частина радіоактивності сечі виводилася протягом 24 годин після введення дози.</p>
<p>б) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)</p>	<p>За рекомендованої дози ATM-AVI для людини в стаціонарному стані <math>C_{max,ss}</math> для ATM становить 73,4 мкг/мл (169 мкМ), а <math>C_{max,ss}</math> для AVI — 12,4 мкг/мл (46,8 мкМ) [PMAR-EQDDC360a-other-1173]. Значення <math>C_{max,ss}</math> для нез'язаної речовини становлять 105 мкМ і 43 мкМ для ATM і AVI відповідно.</p> <p><b>Дослідження взаємодії з CYP</b></p> <p>ATM не метаболізується CYP, крім того, повідомлялося, що ATM не є інгібітором або індуктором CYP<sup>21</sup>. ATM був випробуваний у клінічних дослідженнях взаємодії лікарських засобів (ВЛЗ) із цефрадином, кліндаміцином, гентаміцином, лінезолідом, метронідазолом, нафциліном і телаванцином; значущих фармакокінетичних (ФК) взаємодій не спостерігалось<sup>22,23,24</sup>.</p> <p>Для AVI було виявлено незначне оборотне або залежне від часу пригнічення активності CYP людини (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4/5) за концентрацій до 200 мкМ (53,1 мкг/мл) (дослідження NXL104/DM0002 та ADME-AZS-wave3-130910).</p> <p>AVI не показав індукційного потенціалу щодо активності CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 і CYP3A4 в гепатоцитах людини в діапазоні від 200 мкМ до 5 мМ (від 53,1 до 1326 мкг/мл) (дослідження NXL104/DM0006).</p> <p>Незначна індукція CYP2E1 спостерігалася у 2 із 3 донорів за найвищої концентрації</p>

<sup>19</sup> Kripalani KJ, Singhvi SM, Weinstein SH, et al. Disposition of [14C]aztreonam in rats, dogs, and monkeys. Antimicrob Agents Chemother. 1984; 26(2):119-26.

<sup>20</sup> Ramsey C and MacGowan AP. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam. J Antimicrob Chemother 2016; 71:2704-712.

<sup>21</sup> Cayston Final Assessment Report, 2009. International Nonproprietary Name: aztreonam Procedure No. EMEA/H/C/000996. Doc.Ref.: EMEA/461825/2009 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cayston-epar-publicassessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cayston-epar-publicassessment-report_en.pdf).

<sup>22</sup> Creasey WA, Adamovics J, Dhruv R, et al. Pharmacokinetic interaction of aztreonam with other antibiotics. J Clin Pharmacol. 1984 Apr;24(4):174-80.

<sup>23</sup> Sisson TL, Jungbluth GL, Hopkins NK. A pharmacokinetic evaluation of concomitant administration of linezolid and aztreonam. J Clin Pharmacol. 1999; 39(12):1277-82.

<sup>24</sup> Wong SL, Sörgel F, Kinzig M, et al. Lack of pharmacokinetic drug interactions following concomitant administration of telavancin with aztreonam or piperacillin/tazobactam in healthy participants. J Clin Pharmacol. 2009; 49(7):816-23.

	<p>(1326 мкг/мл, що перевищує клінічно значущу експозицію).</p> <p>Виходячи з вищесказаного, можна припустити, що АТМ-АВІ не є інгібітором або індуктором СYP <i>in vivo</i>.</p> <p><b>Інгібування UGT1A1 (<i>in vitro</i>)</b></p> <p>Виходячи з каталітичної біотрансформації білірубину <i>in vitro</i> як маркерного субстрату метаболізму UGT1A1, АТМ не був інгібітором UGT1A1, IC<sub>50</sub> &gt; 1 мМ (дослідження 301113129).</p> <p><b>Інгібування транспортерів і потенціал субстрату</b></p> <p><u>Транспорт АТМ</u></p> <p>АТМ був субстратом та інгібітором людських білків-транспортерів органічних аніонів ОАТ1 та ОАТ3 в клітинах нирки ембріона людини (НЕК) (дослідження Aztreonam KMN001). АТМ інгібував білок-транспортер ОАТ1 у клітинних лініях НЕК з IC<sub>50</sub> приблизно 700 мкМ. Інгібування ОАТ3 у клітинних лініях НЕК було слабким, водночас 35,4 % інгібування спостерігалось за концентрації АТМ 1000 мкМ. АТМ дозозалежно інгібував ОАТ1-опосередковане поглинання [<sup>14</sup>C]АВІ з максимальним інгібуванням 78,0 % за 1000 мкМ у системі клітин НЕК. АТМ інгібував ОАТ3-опосередковане поглинання [<sup>14</sup>C]АВІ максимально на 35,4 % за концентрації 1000 мкМ у системі клітин НЕК. Дані щодо інгібування <i>in vitro</i> свідчать про потенційну можливість взаємодії між АТМ та АВІ <i>in vivo</i>. Однак, враховуючи значення IC<sub>50</sub> <i>in vitro</i> відносно максимального ймовірних клінічних концентрацій у плазмі крові, ймовірно, що будь-яка взаємодія буде мінімальною. Крім того, АТМ не виявив жодної клінічної взаємодії під час одночасного застосування з іншим антибіотиком, цефрадином, який на 80 % виводиться нирками, а також є субстратом для людського транспортера ОАТ1<sup>25</sup>.</p> <p>Відсутність ФК взаємодії між АТМ та АВІ була підтверджена клінічно.</p> <p>ФК та статистичне порівняння показали відсутність ВЛЗ між АТМ (2000 мг) та АВІ (600 мг) під час застосування кожного препарату окремо або в комбінації у вигляді одноразової 1-годинної в/в інфузії в здорових молодих пацієнтів (дослідження D4910C00001).</p> <p>В опублікованому звіті АТМ не інгібував ОАТР1В1 або ОАТР1В3 <i>in vitro</i> (значення IC<sub>50</sub> &gt; 1000 мкМ)<sup>26</sup>.</p> <p><u>Транспорт АВІ</u></p>
--	---

<sup>25</sup> Creasey WA, Adamovics J, Dhruv R, et al. Pharmacokinetic interaction of aztreonam with other antibiotics. J Clin Pharmacol. 1984 Apr;24(4):174-80.

<sup>26</sup> Yamaguchi H, Takeuchi T, Okada M, et al. Screening of antibiotics that interact with organic anion-transporting polypeptides 1B1 and 1B3 using fluorescent probes. Biol Pharm Bull. 2011; 34(3):389-95.

	<p>Авібактам не є інгібітором таких печінкових і ниркових транспортерів, досліджених <i>in vitro</i>: Pgp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, MRP4, OCT1 і OCT2 (дослідження NXL104 KMN020). AVI був інгібітором OAT1 та OAT3 у концентрації 1 мМ (265 мкг/мл), де відсоток інгібування коливався від 33 % (OAT1) до 47–53 % (OAT3), але не в концентрації 100 мкМ (26,5 мкг/мл). Розрахункова <math>IC_{50} &gt; 1</math> мМ (265 мкг/мл) перевищує <math>C_{max,ss}</math> для AVI (43 мкМ) у 23 рази, що вказує на низьку ймовірність клінічно значущої взаємодії. AVI не був субстратом MDR1, BCRP, MRP4 або OCT2, але був субстратом ниркових транспортерів людини OAT1 і OAT3, судячи з результатів, отриманих у клітинах HEK, що експресують ці транспортери. Пробенацид інгібував 70 % та 56 % цього поглинання відповідно.</p> <p>На основі цих результатів було визначено поглинання [<math>^{14}C</math>]AVI в діапазоні концентрацій. Розрахункові значення <math>K_m</math> становили <math>&gt; 1000</math> мкМ, що вказує на те, що AVI потенційно є слабким субстратом для OAT1 і OAT3 у клітинній системі ГЕК. HEK.</p>
7) інші фармакокінетичні дослідження	<p>Результати доклінічних досліджень ФК/ФД узагальнені в розділах 2.4.2.3.4 («АТМ-AVI у моделях із порожнистими волокнами») і 2.4.2.4 («Фармакодинаміка <i>in vivo</i>») огляду доклінічних досліджень.</p>
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Дослідження токсичності одноразового введення комбінації АТМ-AVI не проводилися. Проте були проведені дослідження токсичності одноразового введення АТМ та AVI окремо. Їхні результати підсумовані нижче.</p> <p><u>АТМ</u></p> <p>Дослідження токсичності одноразового введення проводили на пацюках після в/в болюсного введення АТМ. <math>LD_{50}</math>, як повідомлялося, становила 2200 мг/кг у самців і 2390 мг/кг у самиць<sup>27</sup>.</p> <p>Ознаки токсичності охоплювали атаксію, уповільнене дихання або задишку, судоми, колапс і смерть. Дози, пов'язані з токсичністю, відповідно до результатів дослідження токсичності одноразового введення, узгоджуються з дозою ізольовано введеного АТМ, пов'язаною з токсичністю, відповідно до результатів 14-денного дослідження токсичності комбінованого засобу на пацюках. У 14-денному дослідженні токсичності комбінації разова доза АТМ 2000 мг/кг, яку</p>

<sup>27</sup> FDA. Azactam®, NDA 50-580, Bristol-Meyers Squibb, 1986. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/050580s040,050632s0131bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/050580s040,050632s0131bl.pdf). Accessed 28 Apr 2023.

	<p>вводили протягом 30 хвилин за допомогою в/в інфузії, демонструвала непереносимість, про що свідчили тяжкі клінічні ознаки, які охоплювали аномальну ходу, згорблену поставу, поверхнєве дихання, рідкі випорожнення, надмірну спрагу, підняту шерсть і холодну на дотик шкіру (дослідження 611469).</p> <p>Ці ознаки були більш вираженими в самців, ніж у самиць, і стали причиною смертності цих тварин на 2-й день після введення разової дози. Патологічні зміни в групі АТМ 2000 мг/кг спостерігалися в печінці (некроз гепатоцитів, вакуолізація та гіпертрофія), нирках (некроз канальців, вакуолізація та крововиливи, скупчення та посилення утворення гіалінових циліндрів), екзокринній частині підшлункової залози (некроз поодиноких клітин і нейтрофільна інфільтрація) і лімфатичних вузлах (накопичення пінистих макрофагів).</p> <p>Ці дані стосувалися лише самців, за винятком змін у нирках і вакуолізації печінки. Непереносимість супроводжували значення загальної <math>C_{max}</math> 4000 мкг/мл АТМ і загальної <math>AUC_{24}</math> 9580 мкг·год/мл АТМ (1-й день комбінованої терапії незалежно від статі) або в 54 та 7,8 рази більше прогнозованої експозиції на рівні MRHD для АТМ у комбінації з АВІ відповідно.</p> <p><u>АВІ</u></p> <p>АВІ має мінімальну токсичність після гострого в/в введення. У цих дослідженнях АВІ вводили за допомогою 30-хвилинної в/в інфузії; жодних клінічних ознак не спостерігалося. Мінімальна летальна доза для пацюків і мишей перевищувала найвищу випробувану дозу 2000 мг/кг (дослідження DS0005, DS0006).</p>
2) токсичність у разі повторних введень	<p>Токсикологічні дослідження тривалистю до 1 місяця були проведені з комбінацією АТМ-АВІ на пацюках. Комплексні токсикологічні дослідження були проведені як у комбінації з АТМ, так і для АВІ окремо. Ці дослідження обговорюються нижче.</p> <p><u>АТМ-АВІ</u></p> <p>У групах АТМ-АВІ у 14-денному дослідженні токсичності комбінації на пацюках (дослідження 611469) повторні дози до 1500/600 мг/кг/добу АТМ/АВІ були переносимими та пов'язаними із загальним значенням <math>AUC_{24}</math> 1500 мкг·год/мл АТМ. У подальшому 1-місячному дослідженні введення АТМ/АВІ у дозі 1500/600 мг/кг/добу призвело до вищої на 7010 мкг·год/мл експозиції в самців (або в 5,7 рази вище експозиції <math>AUC_{24}</math>, прогнозованої для MRHD АТМ у комбінації АТМ-АВІ), і супроводжувалося тяжкими симптомами, починаючи з 2-ї дози, що спонукало</p>

зробити перерву в дозуванні та достроково припинити лікування самців на 8-й день (дослідження 611474). Доза 1500/600 мг/кг/добу АТМ/АВІ добре переносилася самицями та призводила до зниження експозиції до 2940 мкг·год/мл (або у 2,4 раза вище експозиції  $AUC_{24}$ , прогнозованої для MRHD АТМ у комбінації з АВІ). Ці дані спонукали до зниження дози АТМ для самців (1000 мг/кг/добу проти 1500 мг/кг/добу) у другому 1-місячному дослідженні токсичності комбінованого засобу.

Підвищення доз АТМ/АВІ до найвищих випробуваних доз 1000/400 мг/кг/добу в самців і 1500/600 мг/кг/добу в самиць було переносимим під час другого 1-місячного дослідження (дослідження 612242). Результати, пов'язані з досліджуваним препаратом, не вважалися побічними реакціями та полягали в збільшенні маси печінки та нирок у разі застосування  $\geq 750/300$  мг/кг/добу. Збільшення маси нирок було пов'язане з вакуолізацією каналців. Збільшення маси печінки не мало кореляції з мікроскопічними змінами в 1-місячному дослідженні. Однак у 2-тижневому дослідженні збільшення маси печінки було пов'язане із центрилобулярною гепатоцелюлярною гіпертрофією. Додаткові результати 1-місячного дослідження, що не вважалися побічними реакціями, охоплювали збільшення маси тіла, збільшення споживання їжі та води, а також незначні зміни клініко-морфологічних параметрів (підвищення рівня тригліцеридів, зниження рівня креатиніну, зниження рівня рН сечі та зміна кольору сечі). Результати, пов'язані з досліджуваним препаратом, у групах АТМ-АВІ були віднесені до АТМ, оскільки ті самі результати спостерігалися в разі застосування АТМ окремо, на відміну від АВІ.

Ці результати змінилися на протилежні протягом 3-місячної фази відновлення. Попри те, що максимальну дозу, що не спричиняє побічних ефектів (NOAEL) для АТМ/АВІ не було визначено у звіті про друге 1-місячне дослідження токсичності комбінації, вважалось, що NOAEL становить 1000/400 мг/кг/добу АТМ/АВІ для самців і 1500/600 мг/кг/добу АТМ/АВІ для самиць, із огляду на те, що результати, пов'язані з досліджуваним препаратом, не вважалися побічними реакціями. NOAEL АТМ/АВІ у самців відповідала загальному значенню  $C_{max}$  АТМ/АВІ 1850/785 мкг/мл і загальному значенню  $AUC_{24}$  АТМ/АВІ 2290/894 мкг·год/мл; межі експозиції становили для АТМ/АВІ 25/63  $C_{max}$  і 1,9/4,3  $AUC_{24}$  відповідно, виходячи з показника експозиції, прогнозованого для MRHD АТМ/АВІ.

NOAEL ATM/AVI у самиць відповідала загальному значенню  $C_{\max}$  ATM/AVI 2080/918 мкг/мл і загальному значенню  $AUC_{24}$  ATM/AVI 2580/1080 мкг·год/мл; межі експозиції для ATM/AVI становили 28/74  $C_{\max}$  і 2,1/5,2  $AUC_{24}$  відповідно, виходячи з показника експозиції, прогнозованого для MRHD ATM/AVI.

#### ATM

Дослідження токсичності повторних доз ATM тривалістю до 5 тижнів проводили за допомогою його в/в введення (пацюкам і собакам). Органами-мішенями, визначеними в цих дослідженнях токсичності, були нирки та печінка, а результати в цих тканинах відповідали результатам у групах, які отримували лише ATM у дослідженнях токсичності комбінованого засобу.

У групах, які отримували лише ATM під час 14-денних та 1-місячних досліджень токсичності комбінації на пацюках, повторна доза ізольованого застосовуваного ATM у дозі 1000 мг/кг/добу виявилася переносимою під час 14-денного дослідження та пов'язувалася із загальним значенням  $AUC_{24}$  1800 мкг·год/мл. Аналогічно, комбінація 1500/600 мг/кг/добу ATM/AVI була переносимою та пов'язувалася із загальним значенням  $AUC_{24}$  1500 мкг·год/мл ATM. У подальшому 1-місячному дослідженні доза ізольованого ATM 1500 мг/кг/добу призводила до вищої експозиції 7272 мкг·год/мл у самців (або в 6,0 раза вище експозиції  $AUC_{24}$ , прогнозованої для MRHD ATM у комбінації ATM-AVI) і була пов'язана з тяжкими симптомами, які починалися після 2-ї дози, що спонукало до перерви в дозуванні та дострокового припинення лікування самців на 8-й день (дослідження 611469). Ця доза була переносимою для самиць і призводила до зниження експозиції до 2399 мкг·год/мл (або у 2,0 раза вище експозиції  $AUC_{24}$ , прогнозованої для MRHD ATM у комбінації з AVI). Ці дані спонукали до зниження дози ATM для самців (1000 мг/кг/добу проти 1500 мг/кг/добу) у другому 1-місячному дослідженні токсичності комбінованого засобу.

Дози ізольованого застосовуваного ATM 1000 мг/кг/добу в 14-денному дослідженні та дози 1000 мг/кг/добу в самців і 1500 мг/кг/добу в самиць в 1-місячному дослідженні були переносимими та супроводжувалися явищами, які не вважалися побічними реакціями, що охоплювали збільшення маси тіла, збільшення споживання води та їжі, а також збільшення маси печінки (центролобулярна гепатоцелюлярна гіпертрофія у 2-тижневому дослідженні) та нирок

	<p>(вакуолізація каналців) (дослідження 611469 і 612242).</p> <p>AVI</p> <p>Дослідження токсичності повторних доз були проведені для в/в введення AVI (пацюкам і собакам) і тривали до 3 місяців.</p> <p>У 4- та 13-тижневих дослідженнях токсичності повторних доз в/в введення пацюкам і собакам (дослідження DS0007; DS0027; DS0017; та DS0029), у яких AVI вводили за допомогою ін'єкції у периферичні вени, спостерігалася місцева непереносимість у місці ін'єкції. Однак у 13-тижневому дослідженні в пацюків зі встановленою канюлею спостережувані явища місцевої непереносимості були пов'язані з наявністю постійного катетера, а не з AVI. У 13-тижневих дослідженнях повторних доз не було виявлено жодних ознак системної токсичності, коли AVI вводили пацюкам або собакам за допомогою 30-хвилинної в/в інфузії, водночас межі експозиції для людини (за NOAEL 250 мг/кг/добу) становили 1,7 і 3,4 MRHD. За винятком 13-тижневого дослідження на пацюках, у якому спостерігалось незначне накопичення, системна експозиція AVI у пацюків і собак не виявила гендерних відмінностей та ознак накопичення. У групах, які отримували лише AVI під час 1-місячних досліджень токсичності комбінації, дози вводили за допомогою 30-хвилинної в/в інфузії, і жодних результатів, пов'язаних із досліджуваним препаратом, виявлено не було (дослідження 611474 і 612242). Найвища досліджувана доза 600 мг/кг/добу була пов'язана із загальною <math>C_{max}</math> 1120 мкг/мл AVI та загальною <math>AUC_{24}</math> 1220 мкг·год/мл AVI; виявлена в результаті експозиція становила 90 <math>C_{max}</math> та 5,9 <math>AUC_{24}</math> відповідно, виходячи з експозиції, прогнозованої для MRHD AVI у поєднанні з АТМ (дослідження 612242).</p>
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	<p>Дослідження генетичної токсичності комбінації АТМ-AVI не проводилися. Такий підхід узгоджується з доклінічною оцінкою безпечності комбінації лікарських засобів, передбаченою рекомендаціями<sup>28</sup>.</p> <p>Оцінювання утворення мікроядер <i>in vivo</i> для AVI-аргінінового аддукту 1 (PF-07921322) та AVI-аргінінового аддукту 2 (PF-07921944) було проведено в межах дослідження кваліфікації домішок АТМ-AVI, а PF-07921322 та PF-01375308 були оцінені в пошукових аналізах бактеріальної мутагенності. Ні АТМ, ні AVI у режимі монотерапії не були</p>

<sup>28</sup> International Conference on Harmonisation Guidance for Industry. Nonclinical Safety Evaluation of Drug or Biologic Combinations. Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Mar 2006.

	<p>генотоксичними, а результати досліджень із генетичної токсикології наведені нижче.</p> <p><u>АТМ</u></p> <p>Генетико-токсикологічні дослідження, проведені з АТМ <i>in vitro</i> (аналіз зворотних мутацій бактерій, аналіз прямих мутацій у клітинах лімфоми миші, аналіз конверсії генів, аналіз хромосомних аберацій у лімфоцитах людини) та <i>in vivo</i> (цитогенетичний аналіз кісткового мозку миші), не виявили ознак мутагенного або кластогенного потенціалу<sup>29</sup>.</p> <p><u>АВІ</u></p> <p>У дослідженнях генотоксичності авібактаму не було виявлено індукції генних мутацій у тестах на зворотні мутації в бактерій <i>in vitro</i> (дослідження 30484ММО), а також ознак генотоксичності в позаплановому тесті синтезу ДНК <i>in vitro</i> в клітинах печінки пацюків (дослідження DSE2002-0649) або в мікроядерному тесті <i>in vitro</i> в клітинах лімфоми мишей (дослідження DSE2003-0771). За в/в введення до граничної дози 2000 мг/кг АВІ був негативним у мікроядерному тесті <i>in vivo</i> на пацюках (дослідження 30486MAR). У культивованих лімфоцитах людини в одному дослідженні (дослідження 30485MLH) спостерігалось статистично значуще збільшення хромосомних аберацій за умови одноразового введення (тривалість лікування 44 години, мінус S9). Оскільки ці дані не були відтворені в незалежному дослідженні (дослідження 31872MLH), результати вважаються такими, що мають обмежену біологічну значущість відповідно до ICH S2 (R1)<sup>30</sup>.</p>
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Опис див. в розділі 3 «Фармакокінетика», п. 2) «Всмоктування», цього документа.
4) канцерогенність:	Дослідження канцерогенності АТМ-АВІ, АТМ, які би вводилися в/в, або АВІ на основі короткочасного клінічного застосування не проводилися, що відповідає рекомендаціям ICH S1A <sup>31</sup> . 104-тижневе токсикологічне дослідження на пацюках з інгаляційним застосуванням для оцінювання канцерогенного потенціалу АТМ не виявило пов'язаного із застосуванням препарату збільшення частоти виникнення пухлин. Пацюки піддавалися впливу аерозольної форми АТМ протягом до 4 годин на добу. Пікові рівні АТМ у плазмі крові в

<sup>29</sup> FDA. Azactam® Label/US Prescribing Information, 2013. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/050580Orig1s0461bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/050580Orig1s0461bl.pdf). Accessed 28 Apr 2023.

<sup>30</sup> International Conference on Harmonisation Guidance for Industry S2 (R1). Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals for human use; Nov 2011.

<sup>31</sup> European Medicines Agency. ICH S1A Note for Guidance on the Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals; (CHMP/ICH/140/95). Jul 1996.

	середньому становили приблизно 6,8 мкг/мл і були виміряні в пацюків за найвищого рівня дози <sup>32</sup> . Ці пікові рівні в плазмі крові є нижчими за прогнозоване значення $C_{max}$ 73,4 мкг/мл на рівні MRHD для АТМ у комбінації з АВІ.
довгострокові дослідження	Не застосовно.
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Не застосовно.
додаткові дослідження	Не застосовно.
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Дослідження репродуктивної токсичності та токсичного впливу на розвиток потомства із застосуванням комбінації АТМ-АВІ не проводилися, що відповідає рекомендаціям ІСН М3(Р2) <sup>33</sup> . Проте ці дослідження були проведені з ізольованим застосуванням АТМ та АВІ, а їхні результати узагальнені нижче. У цих дослідженнях значення, кратні MRHD, базуються на даних про експозицію під час застосування АВІ та на площі поверхні під час застосування АТМ, оскільки спонсор не мав доступу до даних про експозицію під час застосування АТМ.
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	<u>АТМ</u> Окремого дослідження фертильності під час застосування АТМ не проводилося. Проте в дослідженні 2 поколінь пацюків впливу на фертильність виявлено не було. <u>АВІ</u> АВІ не впливав на фертильність у самців пацюків і не впливав на естральний цикл, здатність до спарювання або фертильність у самиць пацюків після лікування АВІ у дозах до 1000 мг/кг/добу (дослідження DS0025 і DS0026). Однак за доз $\geq 500$ мг/кг/добу спостерігався незначний дозозалежний вплив на пре- і постімплантаційну загибель, що призводило до зменшення розміру живого приплоду.
ембріотоксичність	<u>АТМ</u> У дослідженнях ембріофетального розвитку у вагітних пацюків і кролів у разі п/ш уведення АТМ у добових дозах до 1800 та 1200 мг/кг відповідно не було виявлено жодних ознак ембріотоксичності або фетотоксичності. Ці дози, із розрахунку на площу поверхні тіла, становлять 2,7 і 3,6 MRHD для дорослих у разі застосування 6,5 г АТМ на добу.

<sup>32</sup> FDA. Azactam®, NDA 50-580, Bristol-Meyers Squibb, 1986. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/050580s040,050632s013lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/050580s040,050632s013lbl.pdf). Accessed 28 Apr 2023.

<sup>33</sup> International Conference on Harmonisation Guidance for Industry. M3(R2) Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); Jan 2010.

	<p><u>AVI</u></p> <p>AVI не впливав на ембріофетальний розвиток пацюків після введення доз до 1000 мг/кг/добу (дослідження DS0021). Було зафіксовано три повні вади розвитку: дві для дози 500 мг/кг/добу та одна для дози 1000 мг/кг/добу. Єдиною вагою розвитку, що спостерігалася в разі застосування високої дози (AVI 1000 мг/кг/добу), була анофтальмія, виявлена у двох плодів із різних послідів. Оскільки анофтальмія, що спостерігалася в плодів групи 1000 мг/кг, не була реакцією на введену дозу з боку експозиції в плазмі крові і є фоновим явищем у контрольних тварин, вона не вважалася пов'язаною з AVI. У групі застосування середньої дози (AVI 500 мг/кг/добу) було 2 плоди з вадами розвитку (куполоподібна голова/акранія та сколіоз). Оскільки куполоподібна голова/акранія та сколіоз, що спостерігалися в плодів групи 500 мг/кг, були обмежені одним плодом на кожну ваду, не мали реакції на дозу та/або були фоновим явищем (куполоподібна голова/акранія) у контрольних тварин, вони не вважалися пов'язаними з AVI. За дози AVI 1000 мг/кг/добу межа експозиції на людину становила 2,2 MRHD AVI в поєднанні з ATM-AVI. Проте вищі рівні експозиції (4,9 MRHD) були досягнуті за дози 500 мг/кг/добу в пацюків. У кролів під час застосування доз <math>\geq 300</math> мг/кг/добу спостерігалася дещо підвищена постімплантаційна загибель та/або нижча середня вага плода з дещо уповільненим окостенінням кількох кісток (дослідження DS0024). Ці пов'язані з AVI ефекти розвитку відзначалися лише за токсичних для материнської особини доз і не супроводжувалися ознаками тератогенезу (тобто вад розвитку). Значення NOAEL для ембріофетального розвитку плода в кролів становило 100 мг/кг/добу, отже, межа експозиції на людину (за AUC<sub>24</sub>) становила 1,3 MRHD. Як у пацюків, так і в кролів AVI не вважався тератогенним.</p>
<p>пренатальна і постнатальна токсичність</p>	<p><u>ATM</u></p> <p>Дослідження пери- та постнатального розвитку пацюків, яким вводили ATM за допомогою п/ш ін'єкції, не виявило жодних індукованих препаратом змін параметрів у материнських особин, плодів або новонароджених дитинчат. Найвища доза, використана в цьому дослідженні, 1800 мг/кг/добу, у 2,7 рази перевищує MRHD, із розрахунку на площу поверхні тіла.</p>

	<p>Дослідження репродуктивної функції двох поколінь пацюків, які отримували добові дози 150, 600 або 2400 мг/кг АТМ за допомогою п/ш ін'єкції до та під час вагітності та лактації, не виявило ознак порушення фертильності. Із розрахунку на площу поверхні тіла, висока доза для дорослих перевищує MRHD (6,5 г на добу) у 3,2 раза. Спостерігалася дещо знижена виживаність протягом періоду лактації в потомства пацюків, які отримували найвищу дозу, але не в потомства пацюків, які отримували нижчі дози АТМ.</p> <p><u>AVI</u></p> <p>У пре- та постнатальному дослідженні AVI на пацюках (дослідження АВ04834) не було виявлено впливу на ключові кінцеві точки, як-от ріст і життєздатність дитинчат. Дозозалежне збільшення частоти випадків розширення ниркових мисок і сечоводів спостерігалось у відлученого від матері потомства жіночої статі та в дорослих материнських особин. Попереднє дослідження продемонструвало вимірювані концентрації AVI як у молоці материнських особин, так і в дитинчат; однак експозиція в 7-денних дитинчат-сисунів була мінімальною порівняно з материнськими особинами (дослідження АВ04833). Отже, результати дослідження нирок у дитинчат, швидше за все, пов'язані з пренатальним, а не постнатальним впливом AVI. Розширення ниркових мисок є поширеним явищем у пацюків. Попри те, що воно зберігалось в потомства жіночої статі після відлучення від матері, воно не прогресувало з погляду збільшення частоти або тяжкості, про що свідчить відсутність патологічних змін, як-от накопичення конкрементів або кристалів лікарських засобів у ниркових мисках або сечоводі, а також значної гіперплазії в перехідному епітелії. У дорослого потомства не було виявлено ознак розширення сечоводу, що зазвичай пов'язано з розширенням ниркової миски. Крім того, не було помічено жодних помітних ефектів у покоління F1, зокрема з боку маси тіла, статевого дозрівання, поведінки або фертильності. Отже, такі зміни з боку ниркових мисок не вважалися несприятливими. Значення NOAEL для ембріофетального, пре- і постнатального розвитку та подальшої репродуктивної функції потомства становило 825 мг/кг/добу, що є найвищою дослідженою дозою. У результаті межа експозиції в людини становила 6,1 MRHD.</p>
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Немає.

6) місцева переносимість	<p>Окреме дослідження місцевої переносимості АТМ-АВІ не проводилося. Однак місця внутрішньовенних ін'єкцій були оцінені мікроскопічно в 1-місячному дослідженні токсичності повторних доз у пацієнтів (дослідження 612242), яке проводилося згідно з вимогами GLP, і не було виявлено жодних знахідок, пов'язаних із досліджуваним препаратом, у разі застосування АТМ-АВІ у дозах до 1500–600 мг/кг/добу (100–40 мг/мл), АТМ у дозах до 1500 мг/кг/добу (100 мг/мл) та АВІ у дозах до 600 мг/кг/добу (40 мг/мл). Аналогічно, не було виявлено жодних ознак змін у місці ін'єкції, пов'язаних з досліджуваним препаратом, у 2-тижневому дослідженні кваліфікації домішок у повторних дозах на пацієнтах (дослідження 8443058) з використанням лікарської форми АТМ-АВІ, еквівалентної комерційній лікарській формі, у дозах до 750/250 мг/кг/добу (50/16,7 мг/мл), яке проводилося згідно з GLP. Проте під час в/в введення АВІ пацієнтам у дозі <math>\geq 500</math> мг/кг/добу через периферичну вену спостерігалися проблеми з місцевою переносимістю (дослідження DS0007). Такі проблеми з місцевою переносимістю не спостерігалися під час в/в введення АВІ через центральну вену в дозах до 250 мг/кг/добу хірургічно підготовленим тваринам (дослідження DS0027).</p> <p>У дослідженні місцевої переносимості в кролів після в/в введення спостерігалася незначна еритема, коли АВІ вводили ізольовано (дослідження DS0016).</p>
7) додаткові дослідження токсичності:	<p><b>Фототоксичність</b></p> <p>АТМ не оцінювали на фотобезпечність, оскільки рекомендації ICH S10<sup>34</sup> не застосовуються до лікарських засобів, випущених на ринок, за винятком випадків, коли з'являється нова причина для занепокоєння. У клінічних дослідженнях не було виявлено жодних проблем із фотобезпечністю під час застосування АТМ або АТМ-АВІ. АВІ не поглинає у відповідній області спектра, отже не потребує подальшого оцінювання. Однак було проведено дослідження фототоксичності <i>in vitro</i> на фібробластах Valb/c3T3, яке дало негативний результат, підтвердивши, що авібактам не є фототоксичним (дослідження DS0039), і відповідно до рекомендацій ICH S10 подальші дослідження не потрібні.</p>
антигенність (утворення антитіл)	<p>Дослідження антигенності не проводилися, оскільки не було отримано доказів імунологічних ефектів у</p>

<sup>34</sup> European Medicines Agency. ICH guideline S10. Guidance on photosafety evaluation of pharmaceuticals. EMA/CHMP/ICH/752211/2012 Committee for medicinal products for human use (CHMP). Dec 2012.

	дослідженнях токсичності повторних доз АТМ-AVI, АТМ або AVI.
імунотоксичність	Дослідження імунотоксичності АТМ-AVI або АТМ не проводилися. AVI не мав жодного впливу на імунну функцію в пацюків лінії Спрег — Доулі після 4-тижневого застосування дози до 1000 мг/кг/добу (дослідження DS0038).
дослідження механізмів дії	З огляду на профіль безпечності АТМ-AVI, АТМ або AVI у доклінічних дослідженнях не було необхідності в проведенні механістичних досліджень.
лікарська залежність	Дослідження медикаментозної залежності для АТМ-AVI, АТМ або AVI не проводилися. Вторинні фармакологічні дослідження не вказують на занепокоєння щодо зловживання АТМ або AVI, а досвід клінічного застосування АТМ-AVI не передбачає розвитку залежності від цих лікарських засобів.
токсичність метаболітів	Окремі дослідження із застосуванням метаболітів АТМ-AVI, АТМ або AVI не проводилися, оскільки не було ідентифіковано основних метаболітів. Обґрунтування відмови від проведення таких досліджень для АТМ та AVI наведено нижче. <u>АТМ</u> Основним шляхом виведення в мишей, пацюків, собак і людей було виділення із сечею <sup>3536</sup> . Метаболізм не є основним шляхом виведення АТМ у видів тварин, використовуваних у доклінічних дослідженнях, або людини, тому жодних досліджень не проводилося. <u>AVI</u> У пацюків, кролів і собак AVI виводився переважно у вигляді незміненої сполуки із сечею. <i>In vitro</i> спостерігали відсутність метаболізації/мінімальний метаболізм AVI. Жодних доказів наявності циркулюючих метаболітів у людини не було, тому жодних досліджень не проводилося.
токсичність домішок	Три домішки, PF-07921939 (домішка АТМ 3), PF-07921322 (AVI-аргініновий аддукт 1) та PF-07921944 (AVI-аргініновий аддукт 2), були кваліфіковані на рівні 0,3 %, 1,4 % та 0,9 % відповідно у 2-тижневому дослідженні кваліфікації домішок у пацюків із застосуванням АТМ-AVI у дозі 750/250 мг/кг/добу за допомогою в/в інфузії (30 хвилин) (дослідження 8443058). Це сприяло розробленню комерційної комбінованої лікарської форми, що поєднувала АТМ-AVI в одному

<sup>35</sup> Kripalani KJ, Singhvi SM, Weinstein SH, et al. Disposition of [14C]aztreonam in rats, dogs, and monkeys. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984;26(2):119-26.

<sup>36</sup> Ramsey C, MacGowan AP. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:2704-712.

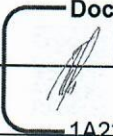
	<p>флаконі, і визначенню рівнів цих домішок у комерційній лікарській формі. PF-07921322 (AVI-аргініновий аддукт 1) і PF-07921944 (AVI-аргініновий аддукт 2) були негативними в додатковому мікроядерному тесті <i>in vivo</i> в дослідженні кваліфікації домішок (дослідження 8443058). PF-07921322 був негативним у пошуковому аналізі бактеріальної мутагенності (дослідження 21GR224). PF-01375308, проміжна домішка AVI (9-фторметанол), не була мутагенною в пошуковому аналізі бактеріальної мутагенності (дослідження 23GR009). В іншому дослідженні кваліфікації домішок (дослідження 8379823) домішки в лікарській формі азтреонаму для ін'єкцій виробництва компанії Hospira кваліфікували за допомогою порівняння токсичності з токсичністю контрольного препарату AZACSTAM® для ін'єкцій після 28 днів в/в введення (тричі на добу). Азтреонам для ін'єкцій компанії Hospira був збагачений специфічними домішками, включно з Е-ізомером азтреонаму, домішкою I, домішкою J, внутрішньою домішкою 1, внутрішньою домішкою 2 та домішкою, яка виявлялася за відносним часом утримування 0,57. У цьому дослідженні введення 0, 810 або 1620 мг/кг/добу азтреонаму для ін'єкцій (збагаченого домішками) порівняно з контрольним препаратом AZACSTAM® для ін'єкцій самцям і самицям пацюків не призвело до жодних відмінностей щодо клінічних патологічних ефектів або патогістологічних параметрів. Значення NOAEL 1620 мг/кг/добу приблизно еквівалентне подвоєній добовій дозі ATM-AVI для пацієнтів (6,5 г) на основі еквівалентної дози для людини. Отже, домішки вважалися кваліфікованими на рівнях, що вдвічі перевищують рівні, зазначені в Сертифікаті аналізу азтреонаму для ін'єкцій компанії Hospira (дослідження 8379823).</p> <p>Усі домішки, які потребували кваліфікаційних досліджень відповідно до рекомендацій ICH Q3B(R2), були в належний спосіб кваліфіковані.</p>
інше	<p>ATM-AVI (133–40 мг/мл) та ATM (133 мг/мл), безпосередньо змішані з кров'ю пацюків, не спричиняли гемолізу, утворення згустків або преципітації плазми (дослідження 315850). AVI не виявив гемолітичної активності в цільній крові людини під час оцінювання <i>in vitro</i> (дослідження DS0015).</p>
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Програма доклінічних досліджень ATM-AVI базувалася на чинних міжнародних нормативних рекомендаціях, а також на раніше проведених окремих програмах доклінічних досліджень ізольованого застосування</p>

АТМ та АVІ. Ці програми були проведені з використанням відповідних видів тварин, шляхів уведення та доз і допомогли визначити фармакологію, ФК та токсичність АТМ-АVІ для органів-мішеней. Комбінація АТМ-АVІ була високоактивною проти клінічних ізолятів Enterobacterales, включно з ESBL-, серинкарбапенемаза- (наприклад, КРС, SМЕ або ОХА-48) і MBL-продукуючими штамми (ІМР, VІМ або NDM-типу). Мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) АТМ-АVІ були низькими для ізолятів, які продукують MBL на додаток до різних серинових β-лактамаз. Активність АТМ-АVІ *in vitro* проти Enterobacterales, що продукують β-лактамази, є однаковою в різних географічних регіонах.

Комбінація АТМ-АVІ продемонструвала високу активність проти *Stenotrophomonas maltophilia* та помірну активність проти *Pseudomonas aeruginosa*. ФК/ФД рушійний фактор і його величина для АТМ-АVІ були встановлені за допомогою комбінації досліджень *in vitro* на моделях поширення інфекції в біореакторі з порожнистими волокнами (HFIM) та *in vivo* на моделях поширення інфекції у мишей. Ці дослідження показали, що цільова ФК/ФД на рівні 50–60 % fT > МІК для АТМ і 40–60 % fT > C<sub>T</sub> 2,5 мг/л для АVІ найкраще корелює з ефективністю щодо ізолятів Enterobacterales, які експресують NDM-1 та інші β-лактамази. Нецільову фармакологію АТМ та АVІ оцінювали *in vitro*; жодної нецільової активності, яка б викликала занепокоєння, виявлено не було. Були проведені фармакологічні дослідження безпечності АТМ та АVІ. У пацюків АVІ (до 1000 мг/кг) не спричиняв значного впливу на загальну поведінку, дихальну функцію або функцію нирок, за винятком дозозалежного збільшення екскреції натрію. АVІ не впливав на струм у каналах hERG у клітинах HEK293 і не спричиняв значних змін серцево-судинних і ЕКГ-параметрів у собак зі збереженою свідомістю, обстежених телеметрично, у дозі до 1000 мг/кг. Хоча АVІ дійсно спричинив підвищення артеріального тиску після болюсного в/в уведення в пацюків, ефект був дуже короточасним і тривав лише приблизно 2 хвилини після закінчення введення дози. Ризик фармакологічних проблем щодо безпечності на рівні MRHD АТМ-АVІ є, але він низький. Це підтверджується десятиліттями клінічного досвіду застосування АТМ. Доклінічні фармакокінетичні характеристики АТМ та АVІ подібні в тому, що обидві сполуки переважно виводяться нирками, мають низький об'єм розподілу та низький (АVІ) або помірний (АТМ) рівень зв'язування з

білками плазми крові. Попри те, що *in vitro* була ідентифікована потенційна опосередкована OAT взаємодія між ATM та AVI, *in vivo* взаємодії між ATM та AVI не спостерігалось. Результати серії токсикологічних досліджень ATM-AVI підтверджуються даними досліджень токсичності комбінованої лікарської форми тривалістю до 1 місяця на одному виді тварин (пацюках), які продемонстрували, що AVI не змінює безпечність або фармакокінетичний профіль ATM. Крім того, безпечність ізольованого застосування ATM і AVI підтверджується вичерпними серіями досліджень на підтримку реєстрації ATM і AVI в комбінації з CAZ (Avucast<sup>®</sup>/Zavicefta<sup>®</sup> в США/ЄС), а також вичерпною клінічною інформацією з безпечності для обох препаратів. Ця стратегія відповідає рекомендаціям ICH M3(R2), FDA та ЕМА щодо комбінованих препаратів. Застосування ATM окремо або в комбінації з AVI в дозах до 1000/400 мг/кг/добу в самців і 1500/600 мг/кг/добу в самиць асоціювалося з явищами, які не вважалися побічними реакціями, що охоплювали збільшення маси тіла, споживання їжі та води, підвищення рівня тригліцеридів у плазмі крові, зниження рівня креатиніну в плазмі крові, зниження рН сечі та забарвлення сечі, збільшення маси нирок і печінки, а також мікроскопічні зміни в нирках (вакуолізація каналців) і печінці (гепатоцелюлярна гіпертрофія). Не було отримано жодних доказів того, що AVI змінює або посилює токсичність ATM у разі комбінованого застосування. Наприкінці 12-тижневої фази відновлення спостерігалось відновлення з регресом усіх змін, пов'язаних із ATM, що свідчило про повну оборотність процесу. Вищі дози ATM ( $\geq 1500$  мг/кг/добу у самців та 2000 мг/кг/добу в самиць) характеризувалися непереносимістю. Значення NOAEL ATM/AVI в 1-місячному дослідженні токсичності на пацюках, що відповідало вимогам GLP, становило 1000/400 мг/кг/добу в самців і відповідало загальному значенню  $C_{max}$  ATM/AVI 1850/782 мкг/мл і загальному значенню AUC ATM/AVI 2290/894 мкг·год/мл; межі експозиції для ATM/AVI становили 25/63  $C_{max}$  і 1,9/4,3 AUC відповідно, виходячи з показника експозиції, прогнозованого для MRHD ATM/AVI. NOAEL ATM/AVI у самиць становила 1500/600 мг/кг/добу й відповідала загальному значенню  $C_{max}$  ATM/AVI 2080/918 мкг/мл і загальному значенню AUC ATM/AVI 2580/1080 мкг·год/мл; межі експозиції для ATM/AVI становили 28/74  $C_{max}$  та 2,1/5,2 AUC відповідно, виходячи з показника

експозиції, прогнозованого для MRHD ATM/AVI. Враховуючи встановлений профіль безпечності ATM і відсутність проблем із безпечністю AVI за результатами доклінічних досліджень, генетичні дослідження, а також дослідження репродуктивної токсичності для цієї комбінації не проводилися. ATM та AVI не є генотоксичними речовинами. ATM не впливав на фертильність, ембріофетальний розвиток, пре- та постнатальний розвиток. AVI не впливав на фертильність або ембріофетальний розвиток пацюків. Значення NOAEL для ембріофетального розвитку плода в кролів становило 100 мг/кг/добу, отже, межа експозиції в людини (за AUC) становила 1,3 MRHD. У разі застосування вищих доз (300 та 1000 мг/кг/добу) спостерігалось підвищення постімплантаційних втрат та/або зменшення середньої ваги плоду із затримкою окостеніння кількох кісток. Ці пов'язані з AVI ефекти розвитку відзначалися лише за токсичних для материнських особин доз і не супроводжувалися формуванням вад розвитку. У дослідженні пре- та постнатального розвитку в пацюків в/в введення доз до 825 мг/кг/добу не впливало на ріст і життєздатність дитинчат (межа експозиції в людини за AUC становила 6,1 MRHD). Дозозалежне підвищення частоти розширення ниркових мисок і сечоводів спостерігалось у відлученого від матері потомства, що не було пов'язано з патологічними змінами ниркової паренхіми або функції нирок, причому розширення ниркових мисок зберігалось й після того, як відлучені дитинчата ставали дорослими. Загалом, у разі комбінованого застосування обох засобів у пацюків не було виявлено жодних нових або посиленних токсикологічних ефектів порівняно з ефектами, що спостерігалися в разі окремого застосування кожного із засобів. Дослідження канцерогенності в разі застосування комбінації ATM-AVI не проводилися через короткочасність клінічного лікування бактеріальних інфекцій із застосуванням ATM-AVI. Проведені доклінічні дослідження показують, що комбінація ATM-AVI ефективна проти чутливих грамнегативних бактерій на прийнятних моделях тварин. Комбінація ATM-AVI має прийнятний профіль безпечності, про що свідчать межі експозиції AUC, які досягають значень, кратних 2,1/5,2, для ATM-AVI на рівні NOAEL в 1-місячному дослідженні токсичності комбінації на пацюках, проведеного згідно з вимогами GLP, яке продемонструвало, що AVI не змінює профіль безпечності або токсикокінетичний профіль ATM. Серія доклінічних досліджень була

	<p>належним чином охарактеризована на підтримку клінічних випробувань (до 2 тижнів) у дорослих людей і для реєстрації препарату для лікування дорослих пацієнтів з інфекціями, спричиненими чутливими грамнегативними збудниками, у разі обмежених або відсутніх можливостей іншого лікування.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p> DocuSigned by: 1A2252AF904E4A4... (підпис) Тетяна Ільченко (П. І. Б.)</p>

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №20**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Емблавео порошок для концентрату для розчину для інфузій, 1,5 г/0,5 г
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA
3. Виробник	Пфайзер Сервіс Компані БВ, Бельгія / Pfizer Service Company BV, Belgium Хоспіра Австралія Пті Лтд Австралія / Hospira Australia Pty Ltd Australia
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження фази I, рандомізоване, подвійне сліпе, 3-етапне, у здорових молодих та літніх добровольців для оцінки безпеки та переносимості, а також дослідження фармакокінетики азтреонаму та авібактаму, що застосовуються окремо та в комбінації (ATM-AVI); D4910C00001
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 27 вересня 2012 року по 30 грудня 2014 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Велика Британія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 71 фактична: 103
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна ціль</b> Дослідження безпеки та переносимості Емблавео (ATM-AVI)  <b>Вторинна ціль</b> Охарактеризувати фармакокінетику (ФК) разової дози азтреонаму (ATM) або авібактаму (AVI) окремо та в комбінації (ATM-AVI)

	<p>Охарактеризувати фармакокінетику комбінації АТМ-АВІ після багаторазового введення</p> <p>Охарактеризувати нирковий кліренс (CL<sub>r</sub>) комбінації АТМ-АВІ</p> <p>Охарактеризувати фармакокінетику комбінації АТМ-АВІ після багаторазового введення у пацієнтів літнього віку.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було рандомізоване, подвійне сліпе, трьох етапне дослідження, розроблене для оцінки безпеки та переносимості комбінації азтреонаму й авібактаму (АТМ-АВІ). Метою дослідження було охарактеризувати фармакокінетику (ФК) АТМ-АВІ у випадках, коли обидва препарати вводилися окремо (АТМ [азтреонам] або АВІ [авібактам]) та в комбінації (АТМ-АВІ), а також після одноразового та багаторазового введення комбінації АТМ-АВІ здоровим добровольцям чоловічої та жіночої статі молодого та літнього віку.</p> <p><b>Частина А</b></p> <p>Здорові молоді чоловіки-добровольці (віком від 18 до 45 років включно), які відповідали критеріям відбору, у групі активного лікування отримували кожне з наведених нижче лікувань у випадковій послідовності: 1-годинні внутрішньовенні (в/в) інфузії АТМ (2000 мг), АВІ (600 мг) та комбінації АТМ-АВІ (2000 мг АТМ і 600 мг АВІ). Здорові добровольці, які були рандомізовані до групи плацебо, отримували відповідне плацебо протягом 3 періодів лікування. Кожна 1-годинна внутрішньовенна інфузія проводилася з інтервалом не менше 3 днів.</p> <p><b>Частина В</b></p> <p>Здорові молоді чоловіки-добровольці (віком від 18 до 45 років [включно]), які відповідали критеріям відбору, були рандомізовані на 5 когорт для отримання комбінованих доз (кожні 6 годин) препарату АТМ-АВІ або плацебо за такою схемою:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Когорта 1: 2000/375 мг протягом 1 години внутрішньовенної інфузії.</li> <li>• Когорта 2: 2000/600 мг протягом 1 години внутрішньовенної інфузії (Примітка: ця когорта була припинена достроково, 4 активних та 2 здорових добровольці, які отримували плацебо, підлягали оцінці).</li> <li>• Когорта 3: 1500/600 мг протягом 2-годинної внутрішньовенної інфузії.</li> <li>• Когорта 4: 1500/450 мг протягом 3-годинної внутрішньовенної інфузії.</li> <li>• Когорта 5: на основі результатів когорти 4, в когорті 5 можна було б дослідити вищу дозу, нижчу дозу або ту саму дозу, що й у когорті 4.</li> </ul>

	<p><b>Частина С</b></p> <p>Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі, які відповідають критеріям відбору, в 3 когортах. Здорові добровольці отримували АТМ-AVI або плацебо кожні 6 годин протягом 1–9 днів та одноразову дозу на 10-й день.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Когорта 1: від 18 до 45 років (включно), перша доза = 2000/546,7 мг протягом 3-годинної внутрішньовенної інфузії, а наступні дози = 1500/410 мг протягом 3-годинної внутрішньовенної інфузії.</li> <li>• Когорта 2: 65 років і старше, перша доза = 2000/546,7 мг протягом 3-годинної внутрішньовенної інфузії, наступні дози = 1500/410 мг протягом 3-годинної внутрішньовенної інфузії.</li> </ul> <p>(Дослідження було завершено після частини С, когорти 2. Частина С протоколу була розширена, щоб включити добровольців літнього віку, оскільки вони складають частину цільової групи пацієнтів АТМ-AVI, а також для підтримки включення літніх пацієнтів у клінічне випробування фази III. Оцінка результатів, отриманих на основі даних літніх добровольців у частині С, когорти 2, показала, що експозиція відповідала цільовим показникам для досягнення ефективного антибактеріального ефекту, а також була безпечною для пацієнтів. Тому не було визнано за необхідним застосовувати АТМ-AVI у більшій кількості здорових літніх добровольців, отже, можливість проведення частини С, когорти 3, не була реалізована).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Когорта 3: 65 років і старші (залежно від результатів когорти 2, здорові добровольці когорти 3 отримують ту саму дозу, що й у когорти 2, або меншу дозу).</li> </ul>
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Надання підписаної та датованої письмової інформованої згоди до початку будь-яких процедур, пов'язаних із дослідженням.</li> <li>2. Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі молодого віку від 18 до 45 років (включно) та здорові добровольці літнього віку (65 років і старші, частина С), з придатними венами для канюлювання або багаторазового венозного забору крові.</li> <li>3. Жінки-добровольці повинні мати негативний результат тесту на вагітність під час скринінгу та при прийомі до дослідницького центру, не повинні годувати груддю та не повинні мати можливості завагітніти, що підтверджується хірургічною стерилізацією або менопаузою, яка визначається як: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Жінки віком до 50 років вважаються в постменопаузі, якщо у них відсутня менструація протягом 12 місяців або більше після припинення екзогенної гормональної терапії</li> </ul> </li> </ol>

	<p>та рівень лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) знаходиться в межах постменопаузального діапазону.</p> <p>– Жінки віком понад 50 років вважаються в постменопаузі, якщо у них відсутня менструація протягом 12 місяців або більше після припинення всіх екзогенних гормональних препаратів.</p> <p>– Документальне підтвердження незворотної хірургічної стерилізації шляхом гістеректомії, двосторонньої оварієктомії або двосторонньої сальпінгектомії, але не перев'язки маткових труб.</p> <p>Якщо вищезазначені критерії не виконані, добровольцю слід вважати такою, що має репродуктивну функцію.</p> <p>4. Маги індекс маси тіла (ІМТ) від 19 до 30 кг/м<sup>2</sup></p> <p>5. Здатність розуміти та готовність дотримуватися процедур, обмежень та вимог дослідження, на думку головного дослідника.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Авібактам, 600 мг у флаконі, порошок для приготування розчину для інфузій + АЗАКТАМ <sup>®</sup> , 2000 мг у флаконі по 2 г, для інфузій
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Авібактам, 600 мг у флаконі, порошок для приготування розчину для інфузій або окремо АЗАКТАМ <sup>®</sup> , 2000 мг у флаконі по 2 г, для інфузій
15. Супутня терапія	<p>Окрім парацетамолу/ацетамінофену (в дозі до 2000 мг на добу) та замісної гормональної терапії, жодні супутні медикаменти або терапія не дозволяються.</p> <p>Добровольцям слід надати інструкцію, що жодні інші лікарські засоби, включаючи рослинні препарати, вітамінні добавки та безрецептурні засоби, не можна застосовувати без згоди головного дослідника (PI).</p> <p>Медикаментозне лікування, яке вважається необхідним для безпеки та добробуту добровольця, може бути призначене на розсуд головного дослідника (PI) під час стаціонарного періоду.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується (Дослідження за участю здорових добровольців)
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції, показники життєдіяльності, електрокардіограми (12 відведень, паперовий та цифровий формат), лабораторні показники та дані фізикального обстеження
18. Статистичні методи	<p>Формального статистичного перевіряння гіпотез не проводилося. Аналізи даних щодо безпеки, переносимості та фармакокінетики були наведені у вигляді описової статистики, включаючи таблиці, списки та графіки, за потреби.</p> <p>Параметри в плазмі крові та сечі були наведені у вигляді списків і описової статистики за частинами дослідження, типом лікування, популяцією та днями дослідження. Представлено графіки індивідуальних значень та геометричного середнього значення площі під кривою</p>

«концентрація в плазмі – час», екстрапольованої до нескінченності (AUC), та максимальної спостережуваної концентрації в плазмі ( $C_{max}$ ) за типами лікування в частині А; значення AUC і  $C_{max}$ , нормалізовані на дозу, після одноразового введення та в рівноважному стані для AVI у частині В; а також за групами дослідження, віком популяції та днями дослідження у частині С.

Для частини А, дослідницькій аналіз параметрів ФК мав на меті порівняти лікування досліджуваними препаратами, випробуваним препаратом (АТМ-АVІ в комбінації) та препаратом порівняння (АТМ або АVІ при застосуванні окремо). Аналіз було проведено шляхом підбору лінійної моделі змішаних ефектів, використовуючи натуральні логарифми AUC та  $C_{max}$  як змінні відповіді, лікування, послідовність та період як фіксовані ефекти, а суб'єктів, вкладених у послідовність, як випадковий ефект. Після перетворення з логарифмічної шкали були представлені оцінки геометричних середніх значень з підбраної моделі разом з відповідним 95 % довірчим інтервалом (ДІ) (двосторонній). Також було представлено співвідношення геометричних середніх значень для комбінованого лікування АТМ-АVІ (випробуваний препарат) порівняно з АТМ або АVІ при окремому застосуванні (препарат порівняння) разом з відповідним 90 % ДІ (двосторонній).

Для частини С було проведено попередній аналіз фармакокінетичних параметрів з метою оцінки потенційних відмінностей в експозиції АТМ-АVІ у здорових добровольців літнього віку (віком 65 років і старші) порівняно зі здоровими молодими добровольцями (віком від 18 до 45 років) шляхом підбору моделі лінійного ефекту. Натуральний логарифм площі під кривою концентрації в плазмі крові в часі протягом 6-годинного інтервалу між дозами в стані рівноваги (AUC<sub>ss</sub>), спостережувана максимальна концентрація в плазмі крові в стані рівноваги ( $C_{ss,max}$ ) та спостережувана мінімальна концентрація в плазмі крові в стані рівноваги ( $C_{ss,min}$ ) на 10-й день;  $C_{ss,max}$  та  $C_{ss,min}$  на 4-й та 7-й день; а також площа під кривою концентрації в плазмі крові в часі протягом 6-годинного інтервалу між дозами (AUC(0-6)),  $C_{max}$  та спостережувана мінімальна концентрація в плазмі крові наприкінці інтервалу між дозами ( $C_{min}$ ) на 1-й день порівнювали між здоровими літніми та молодими добровольцями з віковою групою як фіксованим ефектом. Перетворені назад з логарифмічної шкали, оцінки геометричних середніх значень з підбраної моделі разом з відповідними 95 % ДІ (двосторонні) були представлені. Також було представлено співвідношення геометричних середніх значень для групи літніх людей (випробувані) та групи молодих людей (контрольні) разом з відповідними 90 %

	Ді (двосторонні). Дані щодо здорових молодих добровольців, наведених у частині В цього дослідження, не використовувалися в цих аналізах.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p><b>Частина А:</b>  <b>Активне лікування</b>  Стать: 8 чоловіків / 0 жінок  Середній вік (<math>\pm</math> SD): <math>31,3 \pm 7,1</math> року  Раса (білі / темношкірі / інші): 5 / 1 / 2</p> <p><b>Плацебо</b>  Стать: 4 чоловіки / 0 жінок  Середній вік (<math>\pm</math> SD): <math>33,8 \pm 6,9</math> року  Раса (білі / темношкірі / інші): 3 / 1 / 0</p> <p><b>Частина В:</b>  <b>Активне лікування</b>  N = 40  Стать: 40 чоловіків / 0 жінок  Середній вік (<math>\pm</math> SD): <math>29,8 \pm 6,7</math> року  Раса (білі / темношкірі / інші): 27 / 8 / 5</p> <p><b>Плацебо</b>  Стать: 16 чоловіків / 0 жінок  Середній вік (<math>\pm</math> SD): <math>27,4 \pm 5,0</math> року  Раса (білі / темношкірі / інші): 11 / 2 / 3</p> <p><b>Частина С:</b>  <b>Активне лікування</b>  Стать: 16 чоловіків / 2 жінки  Середній вік (<math>\pm</math> SD): <math>48,7 \pm 19,3</math> року  Раса (білі / темношкірі / інші): 16 / 1 / 1</p> <p><b>Плацебо</b>  Стать: 5 чоловіків / 1 жінка  Середній вік (<math>\pm</math> SD): <math>51,3 \pm 19,4</math> року  Раса (білі / темношкірі / інші): 5 / 1 / 0</p>
20. Результати ефективності	Не застосовується
21. Результати безпеки	<p><b>Частина А</b>  Летальні випадки або серйозні побічні реакції (СПР) не спостерігалися. Водночас у одного здорового добровольця було зафіксовано гіперамілаземію, пов'язану з досліджуваним препаратом, що призвело до припинення участі цього добровольця в дослідженні. У частині А дослідження не спостерігалось жодної тенденції щодо частоти реєстрації побічних реакцій (ПР) у різних групах доз досліджуваного препарату. Також у частині А дослідження не виявлено тенденцій за іншими показниками безпеки.</p> <p><b>Частина В</b>  Летальні випадки або серйозні побічні реакції (СПР) не спостерігалися. Водночас у трьох здорових добровольців було виявлено відхилення показників функції печінки, пов'язані з досліджуваним препаратом, що призвело до припинення їх участі в дослідженні. У частині В</p>

	<p>дослідження спостерігалася вища частота реєстрації побічних явищ (ПЯ) у групах доз АТМ (1500 мг) + АVІ (600 мг) та АТМ (1500 мг) + АVІ (450 мг). Така ж тенденція спостерігалася щодо системно-органних класів (СОК) і переважних термінів (ПТ). Підвищення рівня АЛТ <math>\geq 3 \times</math> ВМН та/або АСТ <math>\geq 2 \times</math> ВМН спостерігалася: в одного добровольця в когорті 1 (перевищення межі норми лише для АСТ); у двох добровольців у кожній з когорт 2 та 3 (перевищення межі норми для АЛТ і АСТ); в одного добровольця в когорті 4 та одного — в когорті 5 (перевищення межі норми лише для АЛТ). У жодного з добровольців рівень загального білірубину не перевищував <math>\geq 2 \times</math> ВМН. Спонсор вважав, що підвищення рівня трансаміназ, зафіксоване в цьому дослідженні, не є неочікуваним і відповідає даним, зазначеним у маркуванні для АТМ. Після тимчасового призупинення дослідження під час когорти 2, а також після завершення когорти 3 було внесено зміни до дозування і тривалості інфузій: доза була зменшена, тривалість інфузій збільшена, а також впроваджено посилені заходи моніторингу безпеки. У частині В дослідження не спостерігалася жодних інших тенденцій щодо показників безпеки, за винятком змін рівня трансаміназ.</p> <p><b>Частина С</b></p> <p>Летальних випадків не зареєстровано. Проте було повідомлено про одне серйозне побічне явище (СПР) - пневмонію, яка, за оцінкою дослідників, не була пов'язана із застосуванням досліджуваного препарату. Це СПР також призвело до припинення участі здорового добровольця (який отримував плацебо) у дослідженні. У частині С дослідження не спостерігалася жодної тенденції щодо частоти реєстрації побічних реакцій (ПР) та застосування досліджуваного препарату в різних групах доз. Підвищення рівня АСТ <math>\geq 2 \times</math> ВМН було зафіксовано в одного добровольця. Інші показники безпеки у частині С дослідження не демонстрували тенденцій.</p>
22. Висновок (заключення)	<p><b>Безпека</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Окрім легкого та зворотного підвищення рівнів АЛТ і АСТ, переважно в 4 добровольців у частині В дослідження, комбінація АТМ-АVІ, як у вигляді окремих компонентів, так і при спільному застосуванні, вважалася добре переносимою у досліджуваній популяції.</li> <li>У кількох здорових добровольців із перших когорт було зафіксовано підвищення рівня трансаміназ; після зниження доз АТМ та АVІ, а також подовження тривалості інфузій, такі відхилення спостерігались рідше у наступних когортах. Виявлений характер безсимптомного та зворотного підвищення трансаміназ відповідає очікуваному для азтреонаму, однак частота таких</li> </ul>

випадків не може бути безпосередньо порівняна через відмінності в методології збору даних.

**Фармакокінетика**

- Результати ФК та статистичного порівняння не виявили взаємодії між препаратами АТМ (2000 мг) та АVІ (600 мг) при окремому або комбінованому введенні кожного препарату шляхом одноразової внутрішньовенної інфузії протягом 1 години здоровим молодим добровольцям..
- Нирковий кліренс та % екскреції з сечею як АТМ, так і АVІ були однаковими для обох методів лікування і є основним шляхом виведення обох препаратів з організму.
- Були отримані послідовні дані щодо фармакокінетики в плазмі та екскреції з сечею для АТМ (1500–2000 мг) та АVІ (375–600 мг), що застосовувалися окремо або в комбінації шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1–3 годин після одноразового введення в день 1 та багаторазового введення в день 11. Це не призвело до накопичення лікарського засобу та забезпечило лінійну фармакокінетику як для АТМ, так і для АVІ.
- Нирковий кліренс становив основну частину плазмового кліренсу, що свідчить про виведення незміненого препарату із сечею як про основний шлях виведення як для АТМ, так і для АVІ після одноразового введення на 1-й день та після багаторазового введення на 11-й день.
- За винятком АТМ у день 1, для якого спостерігалися подібні параметри експозиції [AUC<sub>(0-6)</sub> та C<sub>max</sub>] у здорових молодих і літніх добровольців, основні параметри експозиції як для АТМ, так і для АVІ були вищими у здорових літніх учасників порівняно з молодими - як після одноразового, так і після багаторазового введення, хоча індивідуальні значення мали значне перекриття. Це може пояснюватися зниженим плазмовим і нирковим кліренсом у літній когорті.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Тетяна Іл.  
(П. І. Б.)



Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №19**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Емблавео порошок для концентрату для розчину для інфузій, 1,5 г/0,5 г
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA
3. Виробник	Пфайзер Сервіс Компані БВ, Бельгія / Pfizer Service Company BV, Belgium Хоспіра Австралія Пті Лтд Австралія / Hospira Australia Pty Ltd Australia
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Проспективне, рандомізоване, відкрите, порівняльне дослідження для оцінювання ефективності, безпеки та переносимості азтреонаму-авібактаму (АТМ-АВІ) і найкращої доступної терапії для лікування серйозних інфекцій, спричинених мультирезистентними грамнегативними бактеріями, що продукують метало-β-лактамазу (МБЛ); С3601009
6. Фаза клінічного випробування	Фаза: 3
7. Період проведення клінічного випробування	3 25 грудня 2020 р. до 23 грудня 2023 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Китай, Греція, Індія, Малайзія, Мексика, Філіппіни, Румунія, Росія <sup>1</sup> , Таїланд
9. Кількість досліджуваних	фактична: 15
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна ціль</b>

<sup>1</sup> Міністерство охорони здоров'я Росії було проінформовано про рішення компанії Pfizer припинити проведення дослідження С3601009 в Російській Федерації 24 серпня 2022 р.

	<p>Оцінити ефективність АТМ-АВІ та ВАТ<sup>2</sup> на візиті для оцінювання елімінації інфекції<sup>3</sup> в популяції мікро-ІТТ<sup>4</sup> для лікування окремих серйозних інфекцій, спричинених грамнегативними бактеріями, що продукують МБЛ.</p> <p><b>Вторинні цілі</b></p> <p>Оцінити ефективність АТМ-АВІ та ВАТ на візиті для оцінювання елімінації інфекції в популяції МЕ<sup>5</sup>, а також на візиті завершення лікування<sup>6</sup> в популяціях мікро-ІТТ і МЕ. Оцінити мікробіологічну відповідь на АТМ-АВІ під час візитів із завершення лікування й оцінювання елімінації інфекції в популяціях мікро-ІТТ і МЕ.</p> <p>Оцінити 28-денну смертність від усіх причин.</p> <p>Оцінити профіль безпечності й переносимості АТМ-АВІ та ВАТ.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дослідження являло собою проспективне, рандомізоване, багатоцентрове, відкрите, порівняльне дослідження з паралельними групами для визначення ефективності, безпечності та переносимості АТМ-АВІ порівняно з оптимальною доступною терапією (ВАТ) у лікуванні госпіталізованих дорослих з УВЧІ<sup>7</sup>, НП<sup>8</sup>, зокрема ГП/ВАП, УІСШ<sup>9</sup> або ІК<sup>10</sup>, спричиненими грамнегативними бактеріями, що продукують МБЛ.</p> <p>У це клінічне дослідження було включено дорослих госпіталізованих пацієнтів із підтвердженим діагнозом УВЧІ, ГП/ВАП, УІСШ або інфекції кровотоку, спричиненими грамнегативними патогенами, які продукують МБЛ, що потребували внутрішньовенного лікування антибактеріальними препаратами.</p> <p>Рекомендована мінімальна тривалість лікування препаратами для внутрішньовенного застосування становила 5 днів для УВЧІ, УІСШ та ІК і 7 днів для ГП/ВАП, а максимальна тривалість лікування становила 14 днів. При цьому було враховано рекомендації Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) щодо розробки препаратів для лікування УВЧІ (FDA 2015) і ГП/ВАП (FDA 2014). Дослідження тривало приблизно 45 днів. Воно складалося зі скринінгового візиту (візит 1), візиту включення (візит 2) на 1-й день лікування, візитів для поточного лікування (візити 3–15) з 2-го по 14-й день, візиту завершення лікування (візит 16) протягом 24 годин із моменту останньої інфузії, візиту оцінювання елімінації</p>

<sup>2</sup> Оптимальна доступна терапія (Best Available Therapy).

<sup>3</sup> Оцінювання елімінації інфекції.

<sup>4</sup> Пацієнти, яким призначено антимікробне лікування.

<sup>5</sup> Підлягає мікробіологічному оцінюванню.

<sup>6</sup> Завершення лікування.

<sup>7</sup> Ускладнена внутрішньочеревна інфекція.

<sup>8</sup> Нозокоміальна пневмонія, у тому числі госпітальна пневмонія/вентилятор-асоційована пневмонія.

<sup>9</sup> Ускладнена інфекція сечовивідних шляхів.

<sup>10</sup> Інфекція кров'яного руслу.

	<p>інфекції (візит 17) на 28-й день (<math>\pm 3</math> дні) та візиту пізнього подальшого спостереження <sup>11</sup> (візит 18) на 45-й день (<math>\pm 3</math> дні).</p> <p>Після отримання письмової інформованої згоди та підтвердження відповідності критеріям участі в дослідженні всіх учасників було централізовано рандомізовано з використанням системи IRT <sup>12</sup>. Блочну рандомізацію з використанням системи IRT застосовували для рандомізації пацієнтів у співвідношенні 2:1 для отримання схем внутрішньовенного застосування препаратів групи лікування АТМ-АВІ або групи лікування ВАТ. Схему рандомізації цього дослідження було згенеровано за допомогою системи рандомізації спонсора. Вибір ВАТ для лікування серйозної інфекції учасника ґрунтувався на практиці закладу та місцевій епідеміології. Вибір ВАТ (монотерапія або комбінація) для кожного пацієнта реєструвався перед рандомізацією. Учасників під час рандомізації стратифікували за типом інфекційного захворювання (УВЧІ, ГП/ВАП, УІСШ та ІК). За планом кількість пацієнтів з УІСШ мала становити не більш ніж приблизно 75 % від загальної популяції дослідження.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пацієнти повинні бути віком <math>\geq 18</math> років.</li> <li>• Учасники повинні мати підтверджений діагноз серйозної бактеріальної інфекції, а саме: УВЧІ, ГП/ВАП, УІСШ або ІК, що вимагає призначення внутрішньовенної антибактеріальної терапії.</li> <li>• Учасники повинні мати МБЛ-позитивні грамнегативні бактерії (<i>Enterobacteriaceae</i> і/або <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, для яких МІС імпенему або меропенему <math>\geq 4</math> мкг/мл), що були виділені з відповідного зразка, отриманого протягом 7 днів до скринінгу (патоген, який відповідає вимогам дослідження, був визначений як збудник внутрішньолікарняної інфекції та був доступний для відправки до центральної лабораторії). Перед проведенням скринінгу необхідно було отримати генотипічне підтвердження МБЛ-позитивного збудника в місцевій лабораторії. Якщо це неможливо, то окремі фенотипічні тести можуть бути прийнятними за умови попереднього схвалення спонсора. У випадку змішаної інфекції пацієнту дозволялося брати участь у дослідженні, якщо види вважалися чутливими до азтреонаму-авібактаму або якщо дослідник вважав, що додаткові види були колонізаторами, які не вимагають специфічного лікування.</li> <li>• Пацієнти з УВЧІ</li> </ul>

<sup>11</sup> Пізнє подальше спостереження.

<sup>12</sup> Технологія інтерактивної відповіді (Interactive Response Technology).

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Повинні мати зразок, отриманий із черевної порожнини під час хірургічного втручання протягом 7 днів до скринінгу, з якого було виділено патоген, що відповідає критеріям дослідження, за допомогою посіву. Хірургічне втручання охоплювало відкриту лапаротомію, черезшкірне дренивання абсцесу або лапароскопічну операцію.</li><li>• Пацієнти з ГП/ВАП<ul style="list-style-type: none"><li>• Поява симптомів через &gt; 48 годин після госпіталізації або через &lt; 7 днів після виписки зі стаціонару (для яких тривалість госпіталізації становила &gt; 3 днів).</li><li>• Новий або збільшений інфільтрат на рентгенограмі грудної клітки (або КТ), отриманий протягом 48 годин до рандомізації.</li><li>• Принаймні 1 із переліченого нижче:<ul style="list-style-type: none"><li>○ задокументована висока температура (<math>\geq 38</math> °C) або гіпотермія (ректальна/внутрішня температура <math>\leq 35</math> °C);</li><li>○ лейкоцитарна формула<sup>13</sup> <math>\geq 10\,000</math> клітин/мм<sup>3</sup>, лейкопенія із загальною кількістю лейкоцитів <math>\leq 4500</math> клітин/мм<sup>3</sup> або &gt; 15 % незрілих нейтрофілів (смуги) у мазку периферичної крові.</li></ul></li></ul></li><li>• Пацієнти з УІСШ<ul style="list-style-type: none"><li>• У пацієнта протягом 7 днів до скринінгу сеча була позитивною за результатами посіву; містила щонайменше 1 нечутливу до карбапенемів, МБЛ-позитивну грамотрицативну бактерію в кількості <math>\geq 10^5</math> КУО<sup>14</sup>/мл, тобто ізолят із досліджуваної культури, що відповідає вимогам.</li><li>• У пацієнта була піурія протягом 7 днів до скринінгу, що визначалася за допомогою середньої порції сечі або катетеризованого зразка сечі з <math>\geq 10</math> лейкоцитів у НРФ<sup>15</sup> за стандартного дослідження осаду сечі або <math>\geq 10</math> лейкоцитів/мм<sup>3</sup> у нецентрифугованому зразку сечі.</li><li>• У пацієнта спостерігався або гострий пієлонефрит, або ускладнена ІСШ нижніх відділів без пієлонефриту.</li></ul></li><li>• Пацієнти з інфекцією кровотоку<ul style="list-style-type: none"><li>• У пацієнта був підтверджений діагноз первинної інфекції кровотоку або ускладненої інфекції кровотоку.<sup>16</sup></li></ul></li></ul>
--	---

<sup>13</sup> Лейкоцитарна формула.

<sup>14</sup> Колонієутворювальна одиниця.

<sup>15</sup> Поле зору під великим збільшенням.

<sup>16</sup> Катетер-асоційовані інфекції кровотоку.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ознаки та симптоми системної інфекції, що характеризуються принаймні одним із перелічених нижче:</li> <li>• озноб, м'язова ригідність або висока температура (<math>\geq 38,0</math> °C (<math>\geq 100,4</math> °F));</li> <li>• підвищена кількість лейкоцитів (<math>\geq 10\ 000/\text{мм}^3</math>) або зсув лейкоцитарної формули ліворуч (<math>&gt; 15\%</math> незрілих ПМЛ<sup>17</sup>).</li> </ul> <p>Див. ключові критерії виключення з дослідження в Резюме клінічного дослідження</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Азтреонам (АТМ), 2 г, порошок ліофілізований для приготування розчину для інфузій<sup>18</sup>. Авібактам (АВІ), 600 мг, ліофілізат для приготування концентрату для розчину для інфузій</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>ВАТ на основі практики використання в клінічному центрі та місцевої епідеміології.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p><i>Усі пацієнти</i> Ванкоміцин, лінезолід або даптоміцин<sup>19</sup> Місцеві антибактеріальні та протигрибкові препарати (або будь-які антибіотики для перорального застосування, які мають дуже слабку системну абсорбцію, наприклад ванкоміцин для перорального застосування).<sup>20</sup> <i>Пацієнти з УВЧІ</i> Метронідазол (МТЗ)<sup>21</sup> Перитонеальний лаваж фізіологічним розчином або іншим неантибактеріальним розчином.<sup>22</sup> <i>Пацієнти з ГП/ВАП</i> Аміноглікозид внутрішньовенно (наприклад, амікацин, гентаміцин або тобраміцин відповідно до місцевої практики та епідеміології)<sup>23</sup> <u>Заборонені супутні препарати</u> <i>Системні антибіотики</i> Застосування супутніх системних антибіотиків не дозволяється (за винятком дозволених протоколом), якщо</p>

<sup>17</sup> Поліморфноядерні лейкоцити.

<sup>18</sup> Усі пацієнти з УВЧІ в групі АТМ-АВІ отримували Метронідазол (МТЗ) 500 мг/100 мл розчину для інфузійної котепації. Пацієнти з УВЧІ в групі ВАТ отримували МТЗ, якщо ВАТ не забезпечувала адекватної дії проти анаеробних мікроорганізмів.

<sup>19</sup> У разі підозри на наявність грампозитивного патогену до схеми дослідження може бути додано ванкоміцин або лінезолід відповідно до звичайної практики дослідника. Якщо ж грампозитивний патоген не виділено, то застосування грампозитивного препарату слід припинити на розсуд дослідника, а пацієнти мають продовжити брати участь у дослідженні.

<sup>20</sup> Дозволяється, за винятком пацієнтів з УВЧІ, яким не можна наносити їх на ділянку хірургічного втручання.

<sup>21</sup> Усі учасники групи АТМ-АВІ отримуватимуть МТЗ в рамках досліджуваної терапії. Пацієнти групи ВАТ можуть отримувати МТЗ, якщо обрана ВАТ не забезпечує адекватної дії проти анаеробних мікроорганізмів.

<sup>22</sup> Дозволяється (зверніть увагу, що перитонеальний лаваж із застосуванням антибіотиків не дозволяється).


<sup>23</sup> У разі підозри на *Pseudomonas aeruginosa* в групі АТМ-АВІ або ВАТ можна додавати аміноглікозид внутрішньовенно. Якщо розпочато застосування аміноглікозиду, а *Pseudomonas aeruginosa* в подальшому НЕ виділяється, то застосування аміноглікозиду слід припинити. Необхідність продовження застосування аміноглікозиду слід переглянути через 72 години для пом'якшення потенційних нефротоксичних ефектів.

	<p>тільки не буде встановлено, що лікування пацієнта було невдалим у рамках дослідження й він потребує додаткових антибіотиків для лікування інфекції.</p> <p><b>АБО</b></p> <p>У пацієнта розвивається нова інфекція у віддаленій ділянці, і дослідник вважає, що додавання не досліджуваних антибіотиків є необхідним для забезпечення безпеки й благополуччя пацієнта.</p> <p><i>Системні протигрибкові препарати</i></p> <p>Слід уникати застосування протигрибкових препаратів для лікування УВЧІ, ГП/ВАП, УІСШ або ІК за відсутності клінічних показань.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><b>Первинна кінцева точка</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частка пацієнтів із клінічним одужанням під час візиту для оцінювання елімінації інфекції у вибірці для аналізу мікро-ІТТ.</li> </ul> <p><b>Вторинні кінцеві точки</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частка пацієнтів із клінічним одужанням під час візиту для оцінювання елімінації інфекції у вибірці для аналізу МЕ.</li> <li>• Частка пацієнтів із клінічним одужанням під час візиту завершення лікування у вибірках для аналізу мікро-ІТТ і МЕ.</li> <li>• Частка пацієнтів зі сприятливою (визначеною як ерадикація або припущена ерадикація) мікробіологічною відповіддю на рівні кожного пацієнта під час візитів завершення лікування й оцінювання елімінації інфекції у вибірках для аналізу мікро-ІТТ і МЕ.</li> <li>• Частка пацієнтів зі сприятливою мікробіологічною відповіддю на збудника під час візитів завершення лікування й оцінювання елімінації інфекції у вибірках для аналізу мікро-ІТТ і МЕ.</li> <li>• Частка пацієнтів, які померли на 28-й день після рандомізації або раніше, у вибірках для аналізу ІТТ і мікро-ІТТ.</li> </ul>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпечність та переносимість, оцінювані за побічними реакціями, даними фізикального обстеження, показниками життєво важливих функцій, електрокардіографії та результатами лабораторних досліджень у вибірці для аналізу безпечності.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Усі дані представлятимуться за групами лікування. Для неперервних змінних буде надано описові статистичні дані (кількість, середнє значення, стандартне відхилення [СВ], медіанне, мінімальне та максимальне значення), а для категоріальних змінних будуть представлені кількість та відсоткове співвідношення.</p> <p>Формальна перевірка гіпотези в цьому дослідженні не проводитиметься. Порівняння між групами лікування</p>

	<p>оцінюватиметься лише як доказ наявності ефекту, жодних формальних статистичних порівнянь не проводитиметься. Методологію роботи з відсутніми даними буде визначено в плані статистичного аналізу.</p> <p>Первинний описовий аналіз ефективності полягатиме в оцінці частоти клінічного одужання та 95 % довірчого інтервалу (ДІ) у кожній групі лікування (АТМ-АВІ та ВАТ) у вибірці для аналізу мікро-ІТТ. ДІ окремих груп розраховуватимуться за методом Джеффри. Кількість та відсоток пацієнтів із клінічною відповіддю у формі клінічного одужання, клінічної невдачі та невизначеної відповіді в кожній групі лікування заноситимуться в таблицю популяції мікро-ІТТ під час візиту для оцінювання елімінації інфекції.</p> <p>Первинний описовий аналіз проводитиметься з використанням оцінки клінічної відповіді, визначеної засліпленою незалежною експертною комісією. Оцінку клінічної відповіді, проведену дослідником, також буде узагальнено у вибірці для аналізу мікро-ІТТ під час візиту для оцінювання елімінації інфекції. У разі виникнення будь-яких розбіжностей між оцінкою клінічної відповіді дослідника та оцінкою експертної комісії оцінка експертної комісії матиме переважну силу стосовно аналізу.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>До складу вибірки для аналізу ІТТ увійшли 15 учасників: 2 учасники з УВЧІ, 4 учасники з ГП/ВАП, 4 учасники з УІСШ та 5 учасників з ІК. З 15 учасників, 9 були чоловічої статі, вік 10 на момент рандомізації становив &lt; 65 років, і всі 15 учасників мали принаймні 1 МБЛ-позитивний патоген: у 9 учасників було виявлено мономікробну інфекцію, у 6 — полімікробну.</p> <p>Ключові демографічні показники викладено нижче:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 12 учасників групи АТМ-АВІ 8 осіб були чоловічої статі; 1/3 учасників у групі ВАТ були чоловіками.</li> <li>• Більшість учасників (14/15) були представниками європейського або азійського походження:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ з 12 учасників групи АТМ-АВІ: 5 були представниками європейського походження та 6 — азійського;</li> <li>○ з 3 учасників групи ВАТ: 2 були представниками європейського походження та 1 — азійського.</li> </ul> </li> <li>• Медіанний вік (діапазон) становив 62,0 (31,0–83,0) років: 61,0 (31,0–83,0) у групі АТМ-АВІ та 64,0 (60,0–73,0) у групі ВАТ.</li> </ul> <p>Ключові показники включення викладено нижче:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Середній (СВ) ІМТ становив 26,7 (5,7) кг/м<sup>2</sup>: 27,4 (6,1) кг/м<sup>2</sup> у групі АТМ-АВІ та 23,6 (2,7) кг/м<sup>2</sup> у групі ВАТ.</li> <li>• Усього в 9/15 учасників вибірки для аналізу ІТТ було виявлено нормальну функцію нирок або легку ниркову</li> </ul>

	<p>недостатність (КлКр &gt; 50 до ≤ 150 мл/хв): 7/12 у групі АТМ-АВІ та 2/3 у групі ВАТ.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Загалом було включено 2 учасники з УВЧІ, 4 учасники з ГП/ВАП, 4 учасники з УІСШ та 5 учасників з ІК. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ АТМ-АВІ 2 УВЧІ; 3 ГП/ВАП; 3 УІСШ і 4 ІК</li> <li>○ ВАТ: 1 учасник із кожним типом інфекції, за винятком УВЧІ (ГП/ВАП, УІСШ та ІК),</li> </ul> </li> </ul> <p>Загалом у 10/15 учасників спостерігали невдачу попереднього лікування: 8/12 у групі АТМ-АВІ та 2/3 у групі ВАТ.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Висновки, зроблені за результатами цього дослідження, є обмеженими через невелику кількість учасників дослідження. Дані щодо ефективності представлено за групами лікування без порівняння між групами лікування.</p> <p>Первинні кінцеві точки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• За первинною кінцевою точкою кількість учасників із клінічним одужанням під час візиту для оцінювання елімінації інфекції становила 5/12 у групі лікування АТМ-АВІ та 0/3 у групах лікування ВАТ із вибірки для аналізу мікро-ІТТ. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 0/2 учасників з УВЧІ (група АТМ-АВІ); 0/4 учасників із ГП/ВАП (0/3 АТМ-АВІ та 0/1 ВАТ); 2/4 учасників з УІСШ (2/3 АТМ-АВІ та 0/1 ВАТ); та 3/5 учасників з ІК (3/4 АТМ-АВІ та 0/2 ВАТ) мали клінічне одужання під час оцінювання елімінації інфекції.</li> <li>○ У групі АТМ-АВІ 4/10 учасників із патогеном включення, нечутливим до АТМ, 4/9 з патогеном, позитивним до ESBL, 0/3 із патогеном, позитивним до серинової карбапенемази, і 5/12 з патогеном МБЛ досягли клінічного одужання під час оцінювання елімінації інфекції.</li> <li>○ У групі АТМ-АВІ 4/6 учасників із мономікробною інфекцією та 1/6 з полімікробною інфекцією досягли клінічного одужання під час оцінювання елімінації інфекції.</li> </ul> </li> <li>• При проведенні аналізу чутливості у вибірці для аналізу мікро-ІТТ кількість учасників із клінічним одужанням під час візиту для оцінювання елімінації інфекції, за оцінкою дослідника, становила 6/12 у групі лікування АТМ-АВІ та 0/3 у групі лікування ВАТ, кількість учасників із невдачею під час візиту для оцінювання елімінації інфекції становила 3/12 у групі лікування АТМ-АВІ та 1/3 у групі лікування ВАТ.</li> <li>• За результатами аналізу чутливості, у якому всі смертельні випадки до візиту для оцінювання елімінації інфекції розглядали як клінічну невдачу, по 1 учаснику з кожної групи лікування перейшли від невизначеної відповіді в первинному аналізі до невдачі в цьому аналізі. Таким чином, кількість учасників із клінічною</li> </ul>

	<p>невдачею під час візиту для оцінювання елімінації інфекції становила 6/12 у групі лікування АТМ-АВІ та 2/3 у групі лікування ВАТ.</p> <p>Аналіз чутливості був проведений без урахування учасника 10985001. Кількість учасників із клінічним одужанням під час візиту для оцінювання елімінації інфекції з вибірки для аналізу мікро-ІТТ, за виключенням учасника 10985001, становила 5/11 у групі лікування АТМ-АВІ та 0/3 у групі лікування ВАТ. В учасника 10985001 під час візиту для оцінювання елімінації інфекції клінічну відповідь було визнано невдалою.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Висновки, зроблені за результатами цього дослідження, є обмеженими через невелику кількість учасників дослідження. Розглянуті дані з безпечності представлено за групами лікування, порівняння між групами лікування не проводилося.</p> <p>Кількість учасників у вибірці для аналізу безпечності з побічними реакціями в ході лікування з усіх причин, що виникли після початку застосування досліджуваного препарату, становила 11/12 у групі АТМ-АВІ та 2/2 у групі ВАТ.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• В узагальненому аналізі побічні реакції в ході лікування (з усіх причин) відзначено такі спостереження.             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Загалом, про 35 випадків побічних реакцій у ході лікування повідомили 11/12 учасників у групі АТМ-АВІ та про 5 випадків ПР — 2/2 учасників у групі ВАТ.</li> <li>• Кількість учасників із СПР з усіх причин у групі АТМ-АВІ становила 5/12 порівняно з 2/2 у групі ВАТ. Лише 1 із цих СПР була пов'язана з лікуванням: гостре ураження нирок в 1 учасника в групі лікування ВАТ.</li> <li>• Кількість учасників із летальними ПР становила 2/12 у групі АТМ-АВІ та 1/2 у групі ВАТ. Жодна з летальних побічних реакцій у ході лікування не була пов'язана з лікуванням.</li> <li>• Загальна кількість учасників, які припинили участь у дослідженні через виникнення ПР, становила 2/12 в групі АТМ-АВІ та 1/2 у групі ВАТ.</li> <li>• Загальна кількість учасників, які припинили досліджуване лікування через виникнення ПР, становила 1/12 у групі АТМ-АВІ та 2/2 у групі ВАТ.</li> <li>• У жодній із груп лікування випадків лікарської помилки зареєстровано не було.</li> <li>• Загалом більшість побічних реакцій у ході лікування з усіх причин, пов'язаних із лікарською помилкою, у пацієнтів в обох групах лікування мали легкий або помірний ступінь тяжкості. Кількість учасників із серйозними побічними реакціями в ході лікування з</li> </ul> </li> </ul>

	<p>усіх причин у групі АТМ-АВІ становила 4/12 порівняно з 1/2 у групі ВАТ.</p> <p>У пацієнтів із групи АТМ-АВІ спостерігали випадки ПР, які відповідають описаним для лікування тільки АТМ. У жодного учасника, який отримував лікування препаратом АТМ-АВІ, не спостерігали пов'язаних із лікуванням СПР, а також не фіксували підтверджених випадків закону Гая.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Висновки, зроблені за результатами цього дослідження, є обмеженими через невелику кількість учасників дослідження.</p> <p><i>Ефективність</i></p> <p>Загалом, при лікуванні учасників з інфекціями, спричиненими мультирезистентними грамнегативними бактеріями, які продукують МБЛ, 5 з 12 (41,7 %) учасників у групі АТМ-АВІ були визнані вилікованими під час візиту для оцінювання елімінації інфекції. Жодного з 3 учасників з групи ВАТ не було визнано вилікованим під час візиту для оцінювання елімінації інфекції.</p> <p><i>Безпечність</i></p> <p>У пацієнтів із групи АТМ-АВІ спостерігали випадки ПР, які відповідають описаним для лікування тільки АТМ. У жодного учасника, який отримував лікування препаратом АТМ-АВІ, не виникло СПР, пов'язаних із лікуванням.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p> (підпис) 1A2252AF904E4A4...</p> <p>Тетяна Ільченко (П. І. Б.)</p>

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №18**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Емблавео порошок для концентрату для розчину для інфузій, 1,5 г/0,5 г
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA
3. Виробник	Пфайзер Сервіс Компані БВ, Бельгія / Pfizer Service Company BV, Belgium Хоспіра Австралія Пті Лтд Австралія / Hospira Australia Pty Ltd Australia
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Перспективне, рандомізоване, багатоцентрове, відкрите, порівняльне дослідження фази 3, що проводиться в паралельних групах із засліпленим центральним оцінюванням для визначення ефективності, безпечності та переносимості комбінації азтреонам-авібактам (АТМ-АВІ) ± метронідазол (МТЗ) у порівнянні з меропенем ± колістин (МЕР ± КОЛ) для лікування серйозних інфекцій, зумовлених грамнегативними бактеріями, включно зі стійкими до багатокомпонентних лікарських засобів збудниками, що продукують метало-β-лактамазу (МБЛ), для яких варіанти лікування обмежені або відсутні; C3601002 (D4910C00004)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 3
7. Період проведення клінічного випробування	Із 5 квітня 2018 р. по 23 лютого 2023 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Аргентина, Болгарія, Китай, Хорватія, Чехія, Греція, Індія, Ізраїль, Італія, Республіка Корея, Малайзія, Мексика,

	Філіппіни, Румунія, Росія <sup>1</sup> , Іспанія, Тайвань, Туреччина, Україна, США
9. Кількість досліджуваних	
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Первинні цілі</b> <i>Ефективність</i> Оцінити ефективність АТМ-АВІ ± МТЗ у порівнянні з МЕР ± КОЛ під час візиту<sup>2</sup> оцінювання елімінації інфекції лікування серйозних інфекцій, спричинених грамнегативними бактеріями, зокрема спричинених патогенами з множинною лікарською резистентністю (MDR), які продукують МБЛ.</p> <p><b>Вторинні цілі</b> <i>Ефективність</i> Оцінити ефективність препаратів АТМ-АВІ ± МТЗ та МЕР ± КОЛ під час візиту оцінювання елімінації інфекції у вибірках для аналізу мікро-ІТТ і МЕ. <i>Ефективність</i> Оцінити ефективність АТМ-АВІ ± МТЗ і МЕР ± КОЛ під час візиту оцінювання елімінації інфекції в ключових субпопуляціях. <i>Ефективність</i> Оцінити мікробіологічну відповідь на лікування АТМ-АВІ ± МТЗ і МЕР ± КОЛ на кожного учасника під час візиту оцінювання елімінації інфекції. <i>Ефективність</i> Оцінити 28-денну смертність від усіх причин. <i>ФК</i> Оцінити ФК АТМ та АВІ в учасників із серйозними інфекціями та охарактеризувати взаємозв'язок між впливом препарату та клінічною і мікробіологічною відповіддю на застосування АТМ-АВІ ± МТЗ (переліки повинні бути надані в ЗКД, аналіз повинен бути представлений поза ЗКД).</p> <p><b>Цілі безпечності</b> <i>Безпечність</i> Оцінити профіль безпечності й переносимості АТМ-АВІ ± МТЗ і МЕР ± КОЛ</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Дизайн цього порівняльного дослідження у 2 групах був достатнім для отримання описових оцінок ефективності, безпечності та переносимості препарату АТМ-АВІ ± МТЗ та препарату порівняння в лікуванні пацієнтів з УВЧІ <sup>3</sup> або ГП/ВАП. <sup>4</sup> Дослідження було відкритим через труднощі, пов'язані з дотриманням засліплення лікування з різними інтервалами дозування та тривалістю інфузії досліджуваного

<sup>1</sup> Міністерство охорони здоров'я Росії було проінформовано про рішення компанії Pfizer припинити проведення дослідження С3601002 в Російській Федерації 21 вересня 2022 р.

<sup>2</sup> Оцінювання елімінації інфекції.

<sup>3</sup> Ускладнені внутрішньочеревні інфекції.

<sup>4</sup> Госпітальна пневмонія/вентилятор-асоційована пневмонія.

препарату. Дослідники, персонал та пацієнти не були засліплені в цьому відкритому дослідженні. Незалежна експертна комісія (центральної експерт) була засліплена для неупередженого визначення первинної мети дослідження. Співвідношення 2 : 1 для рандомізації (до АТМ-АВІ ± МТЗ порівняно з МЕР ± КОЛ відповідно) обрали для збагачення даних із безпечності та ефективності для пацієнтів, які отримували лікування АТМ-АВІ ± МТЗ, та збільшення кількості потенційних грамнегативних патогенів, які продукують МБЛ, у цій групі.

Пацієнти, залучені до цього клінічного дослідження, мали УВЧІ, які потребували хірургічного втручання (зокрема, відкритої лапаротомії, черезшкірного дренивання абсцесу та лапароскопічного втручання), або НП, зокрема ГП та ВАП, достатнього ступеня тяжкості, які потребували госпіталізації та лікування антибіотиками внутрішньовенно.

Рекомендована мінімальна тривалість лікування антибіотиками внутрішньовенно становить 5 днів для УВЧІ та 7 днів для ГП/ВАП. Максимальна тривалість лікування становить 14 днів. При цьому було враховано рекомендації Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) щодо розробки препаратів для лікування УВЧІ (FDA 2015) і ГП/ВАП (FDA 2014). Дослідження тривало приблизно 45 днів. Воно складалося зі скринінгового візиту (візит 1), візиту включення (візит 2) на 1-й день лікування, візитів для поточного лікування (візити 3–15) з 2-го по 14-й день, візиту завершення лікування<sup>5</sup> (візит 16) протягом 24 годин із моменту останньої інфузії, візиту оцінювання елімінації інфекції (візит 17) на 28-й день ( $\pm 3$  дні) та візиту пізнього подальшого спостереження<sup>6</sup> (візит 18) на 45-й день ( $\pm 3$  дні). Усіх учасників було централізовано розподілено до груп рандомізованого досліджуваного втручання з використанням системи IRT. Блочну рандомізацію з використанням системи IRT застосовували для рандомізації пацієнтів у співвідношенні 2 : 1 для отримання 1 з 2 схем внутрішньовенного застосування або препарату групи лікування АТМ-АВІ ± МТЗ (тобто досліджуваного препарату), або групи лікування МЕР ± КОЛ (тобто препарату порівняння). Схему рандомізації цього дослідження було згенеровано за допомогою системи рандомізації Спонсора.

Учасників під час рандомізації стратифікували за типом інфекційного захворювання (УВЧІ та ГП/ВАП). Для УВЧІ учасників стратифікували за балами шкали АРАСНЕ<sup>7</sup> II ( $\leq 10$  і  $> 10$ ). Для ГП/ВАП учасників стратифікували за статусом механічної вентиляції легень (так/ні).

<sup>5</sup> Завершення лікування

<sup>6</sup> Пізнє подальше спостереження

<sup>7</sup> Шкала оцінки гострих фізіологічних розладів та хронічних функціональних змін

<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пацієнти повинні бути віком <math>\geq 18</math> років.</li> <li>• У пацієнтів має бути підтверджений діагноз ГП/ВАП або передбачуваний діагноз УВЧІ, який потребує призначення антибактеріальної терапії внутрішньовенно.             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Діагноз УВЧІ, встановлений одним із двох способів:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ інтраопераційно або після операції з візуальним підтвердженням (наявність гною в черевній порожнині) внутрішньочеревної інфекції, пов'язаної з перитонітом; або</li> <li>○ передопераційно (на основі клінічних критеріїв із підтвердженням інфекції під час хірургічного втручання протягом 24 годин [до або після] рандомізації).</li> </ul> </li> <li>○ Для пацієнтів із ГП/ВАП                 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Поява симптомів через <math>&gt; 48</math> годин після госпіталізації або через <math>&lt; 7</math> днів після виписки зі стаціонару (для яких тривалість госпіталізації становила <math>&gt; 3</math> днів).</li> <li>○ Новий або збільшений інфільтрат на рентгенограмі грудної клітки (або КТ), отриманий протягом 48 годин до рандомізації.</li> <li>○ Принаймні 1 із переліченого нижче:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>○ задокументована висока температура (<math>\geq 38</math> °C) або гіпотермія (ректальна/внутрішня температура <math>\leq 35</math> °C);</li> <li>○ лейкоцитарна формула <math>\geq 10\,000</math> клітин/мм<sup>3</sup>, лейкопенія із загальною кількістю лейкоцитів <math>\leq 4500</math> клітин/мм<sup>3</sup> або <math>&gt; 15\%</math> незрілих нейтрофілів (смуги) у мазку периферичної крові.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>Див. ключові критерії виключення з дослідження в Резюме клінічного дослідження</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Азтреонам (АТМ) 2 г — порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій.<sup>8</sup>              Авібактам (АВІ) 600 мг — порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Меропенем (МЕР) 1 г — порошок для приготування розчину для інфузій.              Додатково: колістин (КОЛ) 2 млн МО — порошок для приготування розчину для інфузій. Колістиметат натрію в еквіваленті 150 мг колістину за базовою активністю на ампулу.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Пацієнти з УВЧІ або ГП/ВАП</p>

<sup>8</sup> У пацієнтів з УВЧІ метронідазол (МТЗ), розчин для інфузій 500 мг/100 мл, призначали разом з АТМ-АВІ для забезпечення протидії анаеробним мікроорганізмам.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ванкоміцин, лінезолід або даптоміцин.<sup>9</sup></li> <li>• Місцеві антибактеріальні та протигрибкові препарати (або будь-які антибіотики для перорального застосування, які мають дуже слабку системну абсорбцію, наприклад ванкоміцин для перорального застосування)<sup>10</sup></li> </ul> <p><i>Пацієнти з УВЧІ</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• МТЗ (усі учасники групи АТМ-АВІ ± МТЗ отримуватимуть МТЗ в рамках досліджуваної терапії).</li> <li>• Перитонеальний лаваж фізіологічним розчином або іншим неантибактеріальним розчином.<sup>11</sup></li> </ul> <p><i>Пацієнти з ГП/ВАП</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Аміноглікозид внутрішньовенно (наприклад, мікацин, гентаміцин або тобраміцин відповідно до місцевої практики та епідеміології).<sup>12</sup></li> </ul> <p><u><i>Заборонені супутні препарати</i></u></p> <p><i>Системні антибіотики</i></p> <p>Застосування супутніх системних антибіотиків не дозволяється (за винятком дозволених протоколом), якщо тільки не буде встановлено, що лікування пацієнта було невдалим у рамках дослідження й він потребує додаткових антибіотиків для лікування інфекції.</p> <p><b>АБО</b></p> <p>У пацієнта розвивається нова інфекція у віддаленій ділянці, і Дослідник вважає, що додавання не досліджуваних антибіотиків є необхідним для забезпечення безпеки й благополуччя пацієнта.</p> <p><i>Системні протигрибкові препарати</i></p> <p>Слід уникати застосування протигрибкових препаратів для лікування УВЧІ або ГП/ВАП за відсутності клінічних показань.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p><b>Первинні кінцеві точки</b></p>

<sup>9</sup> У разі підозри на наявність грампозитивного патогену до схеми дослідження може бути додано ванкоміцин, лінезолід або даптоміцин відповідно до звичайної практики дослідника. Якщо ж грампозитивний патоген не виділено, то застосування грампозитивного препарату слід припинити на розсуд дослідника, а пацієнти мають продовжити брати участь у дослідженні.

<sup>10</sup> Дозволяється для пацієнтів з УВЧІ, за винятком того, що їх не можна наносити на ділянку хірургічного втручання.

<sup>11</sup> Дозволяється (зверніть увагу, що перитонеальний лаваж із застосуванням антибіотиків не дозволяється).

<sup>12</sup> У разі підозри на *Pseudomonas aeruginosa* в групі АТМ-АВІ ± МТЗ можна додавати аміноглікозид внутрішньовенно.

У разі підозри на *Pseudomonas aeruginosa* в групі МЕР ± КОЛ до МЕР можна додавати аміноглікозид внутрішньовенно. У такому випадку застосування КОЛ розпочинати не рекомендується. У разі виявлення *Pseudomonas aeruginosais*, чутливої до МЕР, дослідник може припинити застосування КОЛ (якщо воно було розпочато) і додати до схеми лікування пацієнта аміноглікозид внутрішньовенно. Не можна одночасно застосовувати КОЛ та аміноглікозид внутрішньовенно.

Необхідність продовження застосування аміноглікозиду слід переглянути через 72 години для зменшення потенційних нефротоксичних ефектів.

	<p>Частка пацієнтів із клінічним одужанням під час візиту оцінювання елімінації інфекції у вибірках для аналізу ІТТ<sup>13</sup> і СЕ<sup>14</sup>. (Примітка. У країнах, відмінних від США, ІТТ та СЕ вважаються ко-первинними вибірками для аналізу. У США ІТТ вважається первинною вибіркою для аналізу, а СЕ — вторинною).</p> <p><b>Вторинні кінцеві точки</b></p> <p>Частка пацієнтів із клінічним одужанням під час візиту для оцінювання елімінації інфекції у вибірках для аналізу мікро-ІТТ і МЕ<sup>15</sup>.</p> <p>Частка пацієнтів із клінічним одужанням під час візиту для оцінювання елімінації інфекції за типом інфекції у вибірках для аналізу ІТТ і СЕ.</p> <p>Частка пацієнтів із клінічним одужанням під час візиту для оцінювання елімінації інфекції для пацієнтів із МБЛ-позитивними збудниками у вибірках для аналізу мікро-ІТТ<sup>16</sup> і МЕ.</p> <p>Частка учасників зі сприятливою мікробіологічною відповіддю на кожного учасника під час візиту оцінювання елімінації інфекції у вибірках для аналізу мікро-ІТТ і МЕ.</p> <p>Частка пацієнтів, які померли на 28-й день після рандомізації або раніше, у вибірках для аналізу ІТТ і мікро-ІТТ.</p> <p>ФК АТМ і АВІ в учасників у вибірці для аналізу популяційної ФК.</p> <p>Взаємозв'язок ФК/ФД між впливом і клінічною і мікробіологічною відповіддю на АТМ-АВІ ± МТЗ у вибірці для аналізу популяційної ФК.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпечність та переносимість за оцінкою ПР, фізикального обстеження, життєво важливих показників, ЕКГ та лабораторних оцінок у вибірці для аналізу безпечності.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Усі дані представлятимуться за групами лікування. Для неперервних змінних буде надано описові статистичні дані (кількість, середнє значення, стандартне відхилення [СВ], медіанне, мінімальне та максимальне значення), а для категоріальних змінних будуть представлені кількість та відсоткове співвідношення.</p>

<sup>13</sup> Пацієнти, яким призначено лікування.

<sup>14</sup> Підлягають клінічному оцінюванню.

<sup>15</sup> Підлягають мікробіологічному оцінюванню.

<sup>16</sup> Пацієнти, яким призначено антимікробне лікування.

	<p>Формальна перевірка гіпотези в цьому дослідженні не проводитиметься. Порівняння між групами лікування оцінюватиметься лише як доказ наявності ефекту, жодних формальних статистичних порівнянь не проводитиметься. Методологію роботи з відсутніми даними буде визначено в плані статистичного аналізу.</p> <p>Первинний описовий аналіз ефективності (у країнах, окрім США) полягатиме в оцінці частоти клінічного одужання та 95%-го довірчого інтервалу (ДІ) у кожній групі лікування (АТМ-АВІ ± МТЗ і МЕР ± КОЛ) у ко-первинних вибірках для аналізу ІТТ і СЕ. Оцінка частоти клінічного одужання та 95%-й ДІ в кожній групі лікування у вибірці для аналізу ІТТ буде первинним аналізом для США. ДІ окремих груп розраховуватимуться за методом Джеффри. Кількість та відсоток пацієнтів із клінічною відповіддю у формі клінічного одужання, клінічної невдачі та невизначеної відповіді в кожній групі лікування заноситимуться в таблицю вибірок для аналізу ІТТ і СЕ під час візиту оцінювання елімінації інфекції.</p> <p>Первинний описовий аналіз проводитиметься з використанням оцінки клінічної відповіді, визначеної засліпленою незалежною експертною комісією. Оцінку клінічної відповіді, проведenu Дослідником, також буде узагальнено у вибірках для аналізу ІТТ і СЕ під час візиту оцінювання елімінації інфекції. У разі виникнення будь-яких розбіжностей між оцінкою клінічної відповіді Дослідника та оцінкою експертної комісії оцінка експертної комісії матиме переважну силу.</p> <p>Різниця в клінічній частоті одужання між групами лікування під час візиту оцінювання елімінації інфекції (АТМ-АВІ ± МТЗ мінус МЕР ± КОЛ) і відповідний двосторонній 95%-й ДІ будуть розраховані для вибірок для аналізу ІТТ і СЕ. Двосторонній 95%-й ДІ для спостережуваної різниці в показниках одужання (група АТМ-АВІ ± МТЗ мінус група МЕР ± КОЛ) розраховуватиметься за методом, запропонованим для нестратифікованих дизайнів Miettinen і Nurminen, а додатковий допоміжний описовий аналіз проводитиметься за допомогою стратифікованого методу Miettinen і Nurminen, якщо в кожній страті буде щонайменше 3 учасники в кожній групі лікування.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Ключові демографічні характеристики вибірки для аналізу ІТТ на етапі включення були такими:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Більшість учасників становили чоловіки (68,0 %; АТМ-АВІ: 66,0 % порівняно з МЕР: 72,1 %), представники європейського походження (54,0 %; АТМ-АВІ: 58,2 % порівняно з МЕР: 45,7 %), а не латиноамериканського (77,3 % АТМ-АВІ: 75,5 % порівняно з МЕР: 80,7 %).</li> </ul>

	<p>41,7 % були азійського походження (АТМ-АВІ: 37,9 % порівняно з МЕР: 49,3 %).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Середній вік (діапазон) становив 57,0 (18,0, 87,0) років, причому 67,1 % учасників на момент рандомізації були молодше 65 років.</li></ul> <p>Ключові характеристики вибірки для аналізу ІТТ на етапі включення були такими:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Середній (СВ) ІМТ становив 25,5 (5,57) кг/м<sup>2</sup>.</li><li>• На етапі включення 73,0 % від загальної кількості учасників мали нормальну функцію нирок або легку ниркову недостатність (КлКр від &gt; 50 до ≤ 150 мл/хв):</li><li>• Приблизно 40 % учасників кожної групи лікування мали бал за шкалою АРАСНЕ II &gt; 10 на етапі включення. Це 70 (22,4 %) учасників з УВЧІ та 97 (88,2 %) учасників із ГП/ВАП.</li><li>• 51,8 % учасників із ГП/ВАП були на механічній вентиляції легень на момент рандомізації та 46,4 % мали ВАП.</li></ul> <p>Серед учасників з УВЧІ частота невдачі попереднього лікування становила 11,2 %, але серед учасників із ГП/ВАП вона була значно вищою і становила 63,6 %.</p>
20. Результати ефективності	<ul style="list-style-type: none"><li>• Первинний аналіз ефективності для FDA та ко-первинний аналіз ефективності для інших регуляторних органів були визначені як частка учасників із клінічним одужанням під час візиту оцінювання елімінації інфекції за оцінкою Клінічного експертного комітету у вибірці для аналізу ІТТ.</li><li>• Частка учасників із клінічним одужанням під час візиту оцінювання елімінації інфекції, за оцінкою Клінічного експертного комітету у вибірці для аналізу ІТТ, є подібною між групами лікування АТМ-АВІ ± МТЗ та МЕР ± КОЛ.<ul style="list-style-type: none"><li>○ Показник клінічного одужання при оцінюванні елімінації інфекції був нижчим в учасників з інфекцією ГП/ВАП порівняно з учасниками з УВЧІ, відповідно до типово вищого ступеня тяжкості захворювання при інфекціях ГП/ВАП. Крім того, у 11,2 % учасників з УВЧІ попереднє лікування було невдалим порівняно із 63,6 % учасників з ГП/ВАП.</li></ul></li><li>• Ко-первинний аналіз ефективності для регуляторних органів, окрім FDA, було визначено як частку учасників із клінічним одужанням під час візиту оцінювання елімінації інфекції у вибірці для аналізу СЕ. Частка учасників із клінічним одужанням під час візиту оцінювання елімінації інфекції у вибірці для аналізу СЕ, є подібною між групами лікування АТМ-АВІ ± МТЗ та МЕР ± КОЛ.<ul style="list-style-type: none"><li>○ У вибірці для аналізу СЕ для учасників з інфекцією УВЧІ клінічні показники одужання під</li></ul></li></ul>

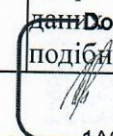
час візиту оцінювання елімінації інфекції були порівняними між групами лікування АТМ-АВІ ± МТЗ і МЕР ± КОЛ у відповідних вибірках для аналізу.

- Результати попередньо визначеного аналізу чутливості первинної кінцевої точки, який включав оцінку дослідником клінічної відповіді у вибірках для аналізу ІТТ та СЕ під час оцінювання елімінації інфекції, узгоджувалися з результатами первинного аналізу.
- У вибірках для аналізу мікро-ІТТ і МЕ частка учасників із клінічним одужанням під час візиту оцінювання елімінації інфекції були порівняною між групами лікування АТМ-АВІ ± МТЗ і МЕР ± КОЛ у відповідних аналізованих популяціях.
- Частка учасників з МБЛ-позитивними патогенами була дуже низькою.
- Мікробіологічні відповіді на одного учасника під час візиту оцінювання елімінації інфекції для всіх учасників в обох вибірках для аналізу були подібними між групами лікування АТМ-АВІ ± МТЗ та МЕР ± КОЛ. В обох вибірках для аналізу спостерігали більш високі показники сприятливої мікробіологічної відповіді в учасників з інфекцією УВЧІ порівняно з учасниками з інфекціями ГП/ВАП у групі лікування АТМ-АВІ ± МТЗ. У кожній вибірці для аналізу результати були подібними між групами лікування.
- Загалом 28-денна смертність від усіх причин була низькою і подібною між групами лікування в обох вибірках для аналізу. В обох вибірках для аналізу показники смертності були нижчими для учасників з УВЧІ порівняно з пацієнтами з ГП/ВАП.

#### **Висновки щодо ефективності:**

- Первинною кінцевою точкою ефективності була клінічна відповідь під час візиту оцінювання елімінації інфекції за оцінкою Клінічного експертного комітету. Показник одужання у вибірці для аналізу ІТТ становив 68,4 % у групі лікування АТМ-АВІ ± МТЗ і 65,7 % у групі лікування МЕР ± КОЛ. Показник одужання у вибірці для аналізу СЕ становив 77,0 % у групі лікування АТМ-АВІ ± МТЗ і 74,3 % у групі лікування МЕР ± КОЛ.
- Частота одужання учасників з УВЧІ у вибірці для аналізу ІТТ становила 76,4 % для групи лікування АТМ-АВІ ± МТЗ порівняно із 74,0 % для групи лікування МЕР ± КОЛ, з різницею в лікуванні 2,4 % (95%-й ДІ [-7,4, 13,0]). У вибірці для аналізу, що підлягає клінічному оцінюванню, частота одужання становила 85,1 % для АТМ-АВІ ± МТЗ порівняно із 79,5 % для МЕР ± КОЛ.
- Частота одужання учасників із ГП/ВАП у вибірці для аналізу ІТТ становила 45,9 % для групи лікування АТМ-

	<p>АВІ ± МТЗ порівняно із 41,7 % для групи лікування МЕР ± КОЛ, з різницею в лікуванні 4,3 % (95%-й ДІ [-15,5, 23,1]). У вибірці для аналізу СЕ частота одужання становила 46,7 % для АТМ-АВІ ± МТЗ порівняно з 54,5 % для МЕР ± КОЛ.</p> <p>28-денна смертність від усіх причин становила 1,9 % (4/208) порівняно з 2,9 % (3/104) при УВЧІ та 10,8 % (8/74) порівняно з 19,4 % (7/36) при ГП/ВАП у групах лікування АТМ-АВІ ± МТЗ порівняно з МЕР ± КОЛ відповідно.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У загальній популяції дослідження частка учасників із побічними реакціями в ході лікування з усіх причин була подібною між групами лікування (64,4 % та 63,5 % для груп лікування АТМ-АВІ ± МТЗ і МЕР ± КОЛ відповідно).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• В узагальненому аналізі побічних реакцій у ході лікування (усі причини) було відзначено наведені далі спостереження для всіх учасників та за типом інфекції.             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Частка учасників із тяжкими побічними реакціями в ході лікування з усіх причин становила 14,9 % у групі лікування АТМ-АВІ ± МТЗ та 11,7 % у групі лікування МЕР ± КОЛ.</li> <li>○ Частка учасників із СПР з усіх причин була подібною між групами лікування АТМ-АВІ ± МТЗ і МЕР ± КОЛ (19,3 % порівняно з 18,2 %).</li> <li>○ Частка учасників із летальними ПР була подібною в групах лікування АТМ-АВІ ± МТЗ і МЕР ± КОЛ (6,9 % порівняно з 8,0 %).</li> <li>○ Частка учасників, які припинили участь у дослідженні через виникнення ПР, становила 6,9 % у групах лікування АТМ-АВІ ± МТЗ та 8,8 % у групах лікування МЕР ± КОЛ.</li> <li>○ Частка учасників, які припинили лікування через виникнення ПР, була невеликою (3,6 %) і подібною між групами лікування.</li> <li>○ Частка учасників із СПР з усіх причин, серйозними ПР та летальними ПР була вищою в учасників з інфекцією ГП/ВАП порівняно з учасниками з інфекцією УВЧІ.                 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ СПР: 30,2 % ГП/ВАП (32/106) порівняно з 15,0 % УВЧІ (46/306).</li> <li>▪ Серйозні ПР: 30,2 % ГП/ВАП (32/106) порівняно з 8,2 % УВЧІ (25/306).</li> <li>▪ Летальні ПР: 19,8 % ГП/ВАП (21/106) порівняно з 2,9 % УВЧІ (9/306).</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Більшість побічних реакцій у ході лікування з усіх причин, які виникали в учасників в обох групах лікування, були легкого та помірною ступеня тяжкості.</li> <li>• Загальна частота побічних реакцій у ході лікування, пов'язаних із лікуванням, з боку СОС та РТ для всіх учасників становила 14,9 % у групі лікування АТМ-АВІ ± МТЗ і 10,9 % у групі лікування МЕР ± КОЛ.</li> </ul>

	<p>Усі побічні реакції в ході лікування, пов'язані з лікуванням, які спостерігалися в учасників обох груп лікування, були легкого та помірною ступеня тяжкості, за винятком 1 (0,7 %) учасника в групі лікування МЕР ± КОЛ.</p>
22. Висновок (заключення)	<p><b>Висновки щодо безпеки:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Препарат АТМ-АВІ ± МТЗ добре переносився, а більшість випадків побічних реакцій у ході лікування, про які повідомляли в цьому дослідженні, були не серйозними, а легкими або помірними за ступенем тяжкості. Побічні реакції в ході лікування були або очікуваними з огляду на відомий профіль безпеки азтреонаму, або були пов'язані з основним захворюванням та станом пацієнта.</li><li>• Частота виникнення СПР була подібною між групами лікування (19,3 % [53/275] учасників у групі АТМ-АВІ ± МТЗ і 18,2 % [25/137] учасників у групі МЕР ± КОЛ), причому в жодного учасника, який отримував АТМ-АВІ ± МТЗ, не виникало СПР, пов'язаних із лікуванням. Смертей, пов'язаних із лікуванням, не спостерігалося.</li><li>• Жодних нових даних щодо побічних реакцій у ході лікування, які б становили особливий інтерес, виявлено не було.</li></ul> <p><b>Загальні висновки</b></p> <p>Застосування препарату АТМ-АВІ ± МТЗ виявилось ефективним у лікуванні тяжкохворих учасників із підтвердженими або підозрюваними УВЧІ та ГП/ВАП, спричиненими грамнегативними бактеріями, причому результати були подібними до результатів лікування учасників, які отримували МЕР ± КОЛ. Препарат АТМ-АВІ добре переносився, і його застосування не виявило нових даних щодо безпеки. Його профіль безпеки був подібним до профілю азтреонаму.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p> 1A2252AF904E4A4... (підпис) Тетяна Ільченко (П. І. Б.)</p>

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №17**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Емблавео порошок для концентрату для розчину для інфузій, 1,5 г/0,5 г
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA
3. Виробник	Пфайзер Сервіс Компані БВ, Бельгія / Pfizer Service Company BV, Belgium Хоспіра Австралія Пті Лтд Австралія / Hospira Australia Pty Ltd Australia
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Проспективне, відкрите, багатоцентрове дослідження фази 2а для визначення фармакокінетичних характеристик (ФК), безпеки та переносимості азтреонаму-авібактаму (АТМ-АВІ) при лікуванні ускладнених внутрішньочеревних інфекцій (УВЧІ) у госпіталізованих дорослих; С3601001 (D4910C00009)
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 2а
7. Період проведення клінічного випробування	З 19 травня 2016 р. до 26 жовтня 2017 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція, Німеччина та Іспанія
9. Кількість досліджуваних	Фактична: 36
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна ціль</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Визначити фармакокінетичні характеристики (ФК) АТМ-АВІ в цій популяції пацієнтів.</li> <li>• Оцінити безпеку АТМ-АВІ в цій популяції пацієнтів.</li> </ul> <b>Вторинна ціль</b>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінити результат лікування на пацієнта під час візиту для оцінювання елімінації інфекції.</li> <li>Оцінити взаємозв'язок між впливом та клінічним одужанням при лікуванні АТМ-АВІ.</li> </ul>																
11. Дизайн клінічного випробування	<p><b>Таблиця S1. Режими дозування АТМ-АВІ</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="655 416 884 517">Когорта</th> <th data-bbox="888 416 1066 517">Навантажувальна доза</th> <th data-bbox="1070 416 1241 517">Інфузія з подовженим навантаженням</th> <th data-bbox="1246 416 1433 517">Інфузія підтримувальної дози</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="655 524 884 748">Пацієнти когорти 1 з нормальною функцією нирок або легким порушенням функції нирок (КлКр &gt; 50 мл/хв)</td> <td data-bbox="888 524 1066 748">500 мг АТМ плюс 137 мг АВІ шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин</td> <td data-bbox="1070 524 1241 748">Не застосовно*</td> <td data-bbox="1246 524 1433 748">1500 мг АТМ плюс 410 мг АВІ протягом 3 годин (уводити кожні 6 годин)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="655 754 884 978">Пацієнти когорт 2 і 3 з нормальною функцією нирок або легким порушенням функції нирок (КлКр &gt; 50 мл/хв)</td> <td data-bbox="888 754 1066 978">500 мг АТМ плюс 167 мг АВІ на добу внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин</td> <td data-bbox="1070 754 1241 978">Не застосовно*</td> <td data-bbox="1246 754 1433 978">1500 мг АТМ плюс 500 мг АВІ протягом 3 годин (уводити кожні 6 годин)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="655 985 884 1209">Пацієнти когорт 2 і 3 з помірним порушенням функції нирок (КлКр 31–50 мл/хв)</td> <td data-bbox="888 985 1066 1209">500 мг АТМ плюс 167 мг АВІ на добу внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин</td> <td data-bbox="1070 985 1241 1209">Розширена навантажувальна інфузія 1500 мг АТМ + 500 мг АВІ протягом 3 годин</td> <td data-bbox="1246 985 1433 1209">750 мг АТМ + 250 мг АВІ протягом 3 годин (застосовувати кожні 6 годин)</td> </tr> </tbody> </table> <p>КлКр — кліренс креатиніну; АТМ — азтреонам; АВІ — авібактам. Першу підтримувальну дозу починали вводити одразу після навантажувальної дози.</p>	Когорта	Навантажувальна доза	Інфузія з подовженим навантаженням	Інфузія підтримувальної дози	Пацієнти когорти 1 з нормальною функцією нирок або легким порушенням функції нирок (КлКр > 50 мл/хв)	500 мг АТМ плюс 137 мг АВІ шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин	Не застосовно*	1500 мг АТМ плюс 410 мг АВІ протягом 3 годин (уводити кожні 6 годин)	Пацієнти когорт 2 і 3 з нормальною функцією нирок або легким порушенням функції нирок (КлКр > 50 мл/хв)	500 мг АТМ плюс 167 мг АВІ на добу внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин	Не застосовно*	1500 мг АТМ плюс 500 мг АВІ протягом 3 годин (уводити кожні 6 годин)	Пацієнти когорт 2 і 3 з помірним порушенням функції нирок (КлКр 31–50 мл/хв)	500 мг АТМ плюс 167 мг АВІ на добу внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин	Розширена навантажувальна інфузія 1500 мг АТМ + 500 мг АВІ протягом 3 годин	750 мг АТМ + 250 мг АВІ протягом 3 годин (застосовувати кожні 6 годин)
Когорта	Навантажувальна доза	Інфузія з подовженим навантаженням	Інфузія підтримувальної дози														
Пацієнти когорти 1 з нормальною функцією нирок або легким порушенням функції нирок (КлКр > 50 мл/хв)	500 мг АТМ плюс 137 мг АВІ шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин	Не застосовно*	1500 мг АТМ плюс 410 мг АВІ протягом 3 годин (уводити кожні 6 годин)														
Пацієнти когорт 2 і 3 з нормальною функцією нирок або легким порушенням функції нирок (КлКр > 50 мл/хв)	500 мг АТМ плюс 167 мг АВІ на добу внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин	Не застосовно*	1500 мг АТМ плюс 500 мг АВІ протягом 3 годин (уводити кожні 6 годин)														
Пацієнти когорт 2 і 3 з помірним порушенням функції нирок (КлКр 31–50 мл/хв)	500 мг АТМ плюс 167 мг АВІ на добу внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин	Розширена навантажувальна інфузія 1500 мг АТМ + 500 мг АВІ протягом 3 годин	750 мг АТМ + 250 мг АВІ протягом 3 годин (застосовувати кожні 6 годин)														
12. Основні критерії включення	<p>Передбачалося, що пацієнти повинні були відповідати наступним та всім іншим кваліфікаційним критеріям, які оцінював дослідник у клінічному центрі:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Надання інформованої згоди до початку будь-яких процедур, передбачених дослідженням. Якщо пацієнт не міг надати інформовану згоду під час скринінгу, його опікун або законний представник міг включити такого пацієнта в дослідження за умови дотримання національних та місцевих вимог, а також відповідно до інструкцій, затверджених конкретною установою. Пацієнти, яких було включено до дослідження за згодою законного представника, повинні були надати власну письмову інформовану згоду на продовження участі в дослідженні якомога швидше після одужання відповідно до національних та місцевих нормативно-правових актів.</li> <li>Чоловіки або жінки віком від 18 до 90 років включно.</li> </ol>																

	<p>3. Пацієнтки допускалися до участі в цьому клінічному дослідженні, якщо вони відповідали хоча б одному з наведених нижче критеріїв:</p> <p>а) Хірургічна стерилізація, зокрема гістеректомія та/або двостороння оваріоектомія та/або двостороння сальпінгоектомія, але за винятком двосторонньої оклюзії маткових труб;</p> <p>б) вік <math>\geq 50</math> років та постменопаузальний стан, який визначається аменореєю протягом 12 місяців або більше з моменту припинення застосування всіх видів екзогенної гормональної терапії;</p> <p>в) вік <math>&lt; 50</math> років та постменопаузальний стан, визначений за рівнем лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) у постменопаузальному діапазоні ПЛЮС аменорея протягом 12 місяців або довше після припинення всіх видів екзогенної гормональної терапії (примітка: за бажанням рівень ЛГ і ФСГ можна перевірити на початку дослідження для визначення постменопаузального стану в жінок віком до 50 років з аменореєю протягом 12 місяців, але пацієнтка повинна відповідати критерію «d», доки рівень ЛГ і ФСГ не підтвердить менопаузальний стан);</p> <p>г) дотримано обох таких умов:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• пацієнтка мала негативний результат сироваткового тесту на вагітність (<math>\beta</math>-хоріонічний гонадотропін людини [<math>\beta</math>-ХГЛ] у сироватці крові) протягом 1 дня до включення в дослідження. Якщо результати тесту на <math>\beta</math>-ХГЛ у сироватці крові неможливо було отримати до початку застосування досліджуваного лікарського засобу, пацієнтку можна було включити в дослідження на підставі негативного результату тесту на вагітність у сечі, проте тест на <math>\beta</math>-ХГЛ у сироватці крові все одно необхідно було зробити після включення в дослідження. Якщо результати будь-якого з тестів були позитивними, пацієнтку потрібно було виключити з дослідження. Оскільки тести сечі та сироватки крові можуть не виявити вагітність у перші дні після зачаття, слід було врахувати відповідний менструальний та сексуальний анамнез, у тому числі методи контрацепції.</li><li>• Пацієнтка дала згоду не намагатися завагітніти під час застосування досліджуваних препаратів та протягом 7 днів після отримання останньої дози досліджуваної терапії внутрішньовенно та погодилася на використання таких прийнятних методів контрацепції: до та під час проведення дослідження (у тому числі протягом 7 днів після отримання останньої дози досліджуваної терапії внутрішньовенно) використання внутрішньоматкової спіралі (з міді), левоноргестрел внутрішньоматкової системи</li></ul>
--	--

(наприклад, Мірена<sup>®</sup>), регулярні ін'єкції медроксипрогестерону (наприклад, Депо-Провера<sup>®</sup>) або статеві контакти лише з партнерами, які пройшли вазектомію (та усне підтвердження азооспермії), або повне утримання від статевих стосунків протягом рекомендованого терміну. На момент підписання інформованої згоди жінка мала стабільно застосовувати обраний метод контрацепції протягом щонайменше 3 місяців до початку застосування досліджуваного лікарського засобу.

4. Діагноз УВЧІ, встановлений одним із двох способів.

**ПЕРШИЙ**

**СПОСІБ**

Включення інтраопераційно або після операції з візуальним підтвердженням (наявність гною в черевній порожнині) внутрішньочеревної інфекції, пов'язаної з перитонітом. Хірургічне втручання охоплювало відкриту лапаротомію, черезшкірне дренивання абсцесу або лапароскопічну операцію. Зразки з місця хірургічного втручання надсилали на культуральне дослідження. Пацієнти, які перенесли хірургічне втручання з повним фасціальним закриттям, відповідали критеріям включення в дослідження. Допускалося збереження розрізу на шкірі для лікування рани до повного фасціального закриття. Під час хірургічного втручання в пацієнта мав бути діагностований принаймні 1 із наведених нижче діагнозів:

- а) холецистит із гангренозним розривом або перфорацією чи прогресуванням інфекції за межі стінки жовчного міхура;
- б) дивертикулярна хвороба з перфорацією або абсцесом;
- в) перфорація апендикса або періапендикулярний абсцес;
- г) гостра перфорація шлунка або дванадцятипалої кишки тільки за умови оперування впродовж > 24 годин після встановлення діагнозу;
- д) травматична перфорація кишківника тільки за умови оперування впродовж > 12 годин після встановлення діагнозу;
- е) вторинний перитоніт (але не спонтанний бактеріальний перитоніт, пов'язаний із цирозом печінки та хронічним асцитом);
- ж) внутрішньочеревний абсцес (у тому числі печінки або селезінки, якщо він поширився за межі органа з ознаками ураження внутрішньочеревного простору).

**ДРУГИЙ СПОСІБ** Передопераційне включення за відповідності наведеним нижче клінічним критеріям із підтвердженням інфекції хірургічним втручанням протягом 24 годин із моменту госпіталізації:

(з) необхідність хірургічного втручання, визначеного протоколом як процедура відкритої лапаротомії, черезшкірного дренивання абсцесу або лапароскопічного втручання;

	<p>(i) ознаки системної запальної реакції з принаймні 1 з наведеного нижче:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• висока температура (визначається як температура тіла &gt; 38 °C) або гіпотермія з внутрішньою температурою &lt; 35 °C;</li><li>• підвищений рівень лейкоцитів (&gt; 12 000 клітин/мкл);</li><li>• систолічний артеріальний тиск &lt; 90 мм рт. ст. або середній артеріальний тиск &lt; 70 мм рт. ст., або зниження систолічного артеріального тиску на &gt; 40 мм рт. ст.;</li><li>• збільшення частоти серцевих скорочень (&gt; 90 уд./хв) і частоти дихання (&gt; 20 вдихів/хв);</li><li>• гіпоксемія (визначається як насичення киснем &lt; 95 % за даними пульсоксиметрії);</li><li>• зміна психічного стану;</li></ul> <p>к) дані фізикального обстеження, які вказують на внутрішньочеревну інфекцію, як-от:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• біль та/або чутливість живота, з рецидивом або без;</li><li>• локалізована або дифузна ригідність черевної стінки;</li><li>• утворення в черевній порожнині;</li></ul> <p>(л) допоміжні дані рентгенологічної візуалізації внутрішньочеревної інфекції, як-от перфорація внутрішньочеревного абсцесу, виявлені за допомогою комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії або ультразвукового дослідження;</p> <p>(м) зразки з місця хірургічного втручання надсилали на культуральне дослідження для виділення як аеробних, так і анаеробних бактерій.</p> <p>5. <u>Якщо застосовно</u>: пацієнти, які не змогли пройти попереднє лікування антибактеріальними препаратами від поточної УВЧІ, можуть бути включені в дослідження, але повинні:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• мати встановлений або підозрюваний збудник УВЧІ, резистентний до попередньої терапії, за умови чутливості організму до АТМ-АВІ;</li><li>• потребувати хірургічного втручання. Таких пацієнтів можна включати в дослідження до отримання результатів культурального дослідження.</li></ul> <p>6. Пацієнту повинні були провести або запланувати хірургічне втручання протягом 24 годин (до або після) після застосування першої дози досліджуваного лікарського засобу. Обов'язковою умовою включення в дослідження було отримання зразка із черевної порожнини для посіву під час хірургічного втручання. Хірургічне втручання охоплювало відкриту лапаротомію, черезшкірне дренивання абсцесу або лапароскопічну операцію. Ізоляти з ексудату хірургічної рани не підлягали використанню.</p> <p>Див. ключові критерії виключення з дослідження в Резюме клінічного дослідження</p>
--	--

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Азактам™ (азтреонам 2 г — порошок для приготування розчину для інфузій).  Авібактаму ліофілізат 600 мг — для приготування концентрату для розчину для інфузій.  Метронідазол 500 мг/100 мл — розчин для інфузій</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно: це було непорівняльне дослідження
15. Супутня терапія	<p>У разі підозри на наявність ентерококів або РЗС, а також у разі виділення патогенів, які, на думку дослідника, потребують специфічної терапії, до схеми дослідження можуть бути додані ванкоміцин, лінезолід, або даптоміцин відповідно до звичайної практики дослідника.</p> <p>Якщо застосування ванкоміцину, лінезоліду або даптоміцину розпочато емпірично для лікування РЗС або ентерококів і якщо за остаточними результатами посіву не було виділено РЗС або ентерококів, дослідник повинен припинити додаткове лікування грамполоитивних мікроорганізмів, яке було додано емпірично.</p> <p>Окрім ванкоміцину, лінезоліду або даптоміцину, які є дозволеними для лікування підозрюваних або ізольованих РЗС або ентерококів, застосування інших системних антимікробних препаратів, не зазначених у цьому протоколі, під час дослідження не дозволяється, за винятком таких випадків:</p> <p>Якщо нова інфекція виникає на віддаленій ділянці (тобто за межами черевної порожнини) у період між датою і часом включення в дослідження та візитом пізнього подальшого спостереження, і на думку дослідника, додавання антибіотиків, які не використовуються в дослідженні, є істотним для забезпечення безпеки й благополуччя пацієнта, можуть бути призначені додаткові антибіотики (див. також таблицю нижче в цьому розділі).</p> <p>Крім того, у разі підозри на клінічну невдачу може знадобитися альтернативна або додаткова антибіотикотерапія для лікування УВЧІ. Перш ніж призначати додаткові або альтернативні антибіотики, дослідник повинен зв'язатися з національним дослідником-координатором для отримання підтвердження клінічної оцінки та мікробіологічної ідентифікації ізоляту, який не лікується АТМ-АВІ та метронідазолом. Передбачається, що у випадках підозри на клінічну невдачу для лікування УВЧІ може знадобитися альтернативна або додаткова антибіотикотерапія, а під час проведення невідкладної терапії пацієнта слід оцінювати як такого, що зазнав клінічної невдачі. Відповідний антибіотик слід підбирати з урахуванням результатів тестування на чутливість (див. також таблицю нижче в цьому розділі).</p>

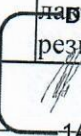
	<p>Також слід уникати застосування протигрибкових препаратів для лікування УВЧІ за відсутності клінічних показань. Усі дії, пов'язані із застосуванням супутніх антибіотиків, повинні бути задокументовані в електронній історії хвороби (eCRF).</p> <p>Інші лікарські препарати (крім описаних вище), які вважаються необхідними для забезпечення безпеки й благополуччя пацієнта, можуть призначатися на розсуд дослідника без зволікань, але також повинні бути задокументовані в eCRF.</p> <p>Якщо для знеболення необхідно застосування анальгетиків, перевага надається анальгетикам без жарознижувальних властивостей. Якщо пацієнт після включення в дослідження потребує призначення імуносупресивних препаратів або хіміотерапії, дослідник повинен зв'язатися з лікарем або вповноваженим представником компанії АстраЗенека до початку терапії. Подальша участь пацієнта в дослідженні визначатиметься на основі оцінки ризику для безпеки пацієнта в разі продовження участі в дослідженні. Пацієнтам, які вже отримали досліджувану терапію внутрішньовенно, слід продовжувати участь у дослідженні до оцінки під час пізнього подальшого спостереження, оскільки вони не отримують активної терапії, але перебувають під наглядом для оцінки результатів дослідження.</p>	
	<p><b>Заборонені препарати/класи препаратів:</b></p> <p>Системні протифекційні препарати* (антибіотики та протигрибкові препарати)          * За винятком ванкоміцину, лінезоліду або даптоміцину, дозволених для лікування підозрюваного або ізольованого РЗС або ентерококів</p> <p>Знеболюючі препарати</p>	<p><b>Застосування:</b></p> <p>Перед застосуванням необхідно виконати такі дії:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• звернутися до національного дослідника-координатора;</li> <li>• отримати мікробіологічний зразок із місця інфікування;</li> <li>• підтвердити інфекцію, спричинену патогеном, який не лікується АТМ-АВІ та метронідазолом;</li> <li>• переглянути результат тесту на чутливість;</li> </ul> <p>обрати відповідний антибіотик з урахуванням вищезазначеного, а також відповідної короткої характеристики лікарського засобу (КХЛЗ) для отримання додаткової інформації при призначенні.</p> <p>Перевага надається препаратам без жарознижувальних властивостей</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Частка пацієнтів із клінічним одужанням під час візиту оцінювання елімінації інфекції</p>	
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпечність та переносимість, оцінювані за побічними реакціями, даними фізикального обстеження, показниками життєво важливих функцій, електрокардіографії та результатами лабораторних досліджень</p>	

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>У популяції з безпечності буде узагальнено такі характеристики: демографічні дані (вік, стать та етнічна приналежність), медичний та хірургічний анамнез, опис УВЧІ, оцінка клінічних ознак та симптомів на момент включення в дослідження, мікробіологічна оцінка первинної ділянки інфікування або крові, призначення внутрішньовенної терапії та патогени на етапі включення. Частоту МІС для кожного виду патогенів, ізольованих із ділянки черевної порожнини або крові на етапі включення в дослідження, указуватимуть у звіті. Також будуть перераховані патогени, виділені з культур, отриманих після включення.</p> <p>Проведення підтверджувального проміжного аналізу не заплановано. Проте під час проведення попереднього огляду пацієнтів будуть оцінюватися аспекти ФК та безпечності.</p> <p><i>Аналіз первинних змінних</i></p> <p>Проводитимуться описові статистичні аналізи. Серед кількісних змінних буде вказано кількість спостережень, середнє арифметичне, стандартне відхилення (СВ), медіана, перший кватиль, третій кватиль, мінімальне та максимальне значення. За потреби — середнє геометричне та коефіцієнт варіації також будуть надані. Для якісних змінних наводяться абсолютні та відносні частоти. У разі вимірювання змінних у динаміці підсумовуються дані по кожній часовій точці. Буде представлено зведені дані про кількість і частоту ПР. 95%-ві довірчі інтервали буде наведено за необхідності. Повну інформацію щодо аналізу ФК буде надано в Плані фармакокінетичного аналізу.</p> <p>Побічні реакції, які виникають із моменту застосування першої дози досліджуваного препарату внутрішньовенно до візиту пізнього подальшого спостереження, будуть узагальнені за преференційним терміном, класом системи органів, зв'язком із досліджуваною терапією внутрішньовенно та ступенем тяжкості. Також буде представлено резюме та перелік випадків смерті, ПР, СПР, інших значущих ПР та ПР, які призвели до припинення лікування або відміни препарату.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Більшість із 34 пацієнтів на момент включення в дослідження були молодше 65 років (78,8 %), переважно європейського (87,9 %), латиноамериканського походження (72,7 %) та чоловічої статі (75,8 %). Середній зріст у когорті 1 становив 169,8 см (діапазон від 158 до 182 см), а середня вага — 80 кг (від 60 до 120 кг). Середній індекс маси тіла становив 27,8 кг/м<sup>2</sup> (від 19,6 до 44,1 кг/м<sup>2</sup>). Середній зріст у когортах 2 і 3 становив 169,2 см (діапазон від 151 до 185 см), а середня вага — 76,3 кг (від 55 до 100 кг). Середній індекс маси тіла в когортах 2 і 3 становив 27,3 кг/м<sup>2</sup> (від 17,3 до 31,5 кг/м<sup>2</sup>).</p> <p>Із 34 пацієнтів 33 мали нормальну функцію нирок або легку</p>

	<p>ниркову недостатність (КлКр &gt; 50 мл/хв) на етапі включення в дослідження та протягом усього періоду лікування. Лише один пацієнт мав помірні порушення функції нирок (КлКр від 31 до 50 мл) на етапі включення в дослідження. Достовірних відмінностей між групами з нижчими та вищими дозами АВІ, а також між вибірками для аналізу МІТТ<sup>1</sup> та mМІТТ<sup>2</sup> не спостерігалось.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Близько 60 % пацієнтів були оцінені як такі, що вилікувалися на візиті оцінювання елімінації інфекції (58,8 % у популяції МІТТ і 60,9 % — у популяції mМІТТ). Відмінності в клінічній відповіді на досліджуване лікування були подібними в групах із нижчими та вищими дозами АВІ.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Загальна картина спостережуваних побічних реакцій (ПР) відповідає такій, що описана лише для азтреонаму в короткій характеристиці лікарського засобу (КХЛЗ) у Великій Британії та інструкції із застосування в США (USPI) лікарського препарату Азактам™.</li> <li>• Більшість випадків ПР були нетяжкими та мали легку або помірну ступінь інтенсивності.</li> <li>• Більшість зареєстрованих випадків ПР були або очікуваними побічними реакціями на препарат відповідно до брошури дослідника або КХЛЗ метронідазолу Флагіл у Великій Британії, або такими, що були визнані пов'язаними з основним захворюванням УВЧІ або його лікуванням.</li> <li>• Серйозні ПР не були пов'язані з лікуванням і відображали природний перебіг основного захворювання в цій популяції пацієнтів або стан здоров'я пацієнта на етапі включення в дослідження.</li> <li>• Смертей серед пацієнтів під час лікування або періодів спостереження не зафіксовано. Смерть одного пацієнта настала до призначення досліджуваного препарату. Інша смерть настала після завершення періоду спостереження за протоколом і не була пов'язана з досліджуваним препаратом.</li> <li>• Жодних змін, пов'язаних із дозою, у повідомленнях про ПР виявлено не було.</li> <li>• Препарат АТМ-АВІ добре переносився, а збільшення дози АВІ не призводило до збільшення частоти виникнення ПР, які потребували відміни препарату.</li> <li>• Чотири пацієнти в когортах 1 і 9 пацієнтів у когортах 2 і 3 відповідали потенційним клінічно значущим критеріям. Більшість потенційних клінічно значущих показників були пов'язані з підвищенням рівня печінкових ферментів. Усі потенційні клінічно значущі параметри є побічними реакціями на препарат, пов'язаними з монотерапією АТМ або асоційованими з основним</li> </ul>

<sup>1</sup> Модифікована вибірка пацієнтів, яким призначено лікування.

<sup>2</sup> Модифікована вибірка пацієнтів, яким призначено антимікробне лікування.

	<p>захворюванням. Збільшення кількості пацієнтів із потенційно клінічно значущими показниками спостерігалось як у когорті 1, так і в когортах 2 і 3, однак при оцінці окремі пацієнти, як правило, мали основні фактори ризику, які створювали правдоподібні альтернативні пояснення.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Клінічно значущих змін із боку лабораторних показників не спостерігалось.</li><li>• Могло спостерігатися підвищення безсимптомного тромбоцитозу, однак кількість таких випадків була недостатньою, щоб зробити надійні висновки. В одного пацієнта спостерігалось тимчасове непов'язане з основним захворюванням або лікуванням підвищення рівня тромбоцитів, і показники всіх пацієнтів були викривлені внаслідок нещодавнього хірургічного втручання в анамнезі. Кількість доказів дозозалежної реакції була недостатньою.</li><li>• Підтверджених випадків закону Гая не виявлено.</li><li>• Показники життєво важливих функцій були характерними для досліджуваної популяції. На основі аналізу показників життєво важливих функцій, ЕКГ та даних фізикального обстеження жодних тенденцій не було виявлено.</li></ul>
22. Висновок (заклучення)	<p>ФК АТМ та АВІ, яка спостерігалася в пацієнтів з УВЧІ в рамках цього дослідження, підтримує схему дозування 1500 мг АТМ/500 мг АВІ у вигляді інфузії протягом 3 годин кожні 6 годин для подальшої оцінки в програмі фази 3. Загальний профіль спостережуваних ПР відповідає профілю, описаному в КХЛЗ для АТМ та в інформації про препарат Азактам™. З огляду на наявні дані з безпечності та ефективності препарату АТМ-АВІ, очікуване співвідношення «користь/ризик» залишається сприятливим для цього лікарського засобу. Подальша розробка препарату АТМ-АВІ виправдана очікуваною користю для пацієнтів із тяжкими інфекціями, спричиненими грамнегативними патогенами, які продукують метало-β-лактамазу та інші β-лактамази відповідальні за розвиток множинної резистентності до лікарських засобів.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>(підпис)  1A2252AF904E4A4...</p> <p>Тетяна Ільченко (П. І. Б.)</p>

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №16**


1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Емблавео порошок для концентрату для розчину для інфузій, 1,5 г/0,5 г
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA
3. Виробник	Пфайзер Сервіс Компані БВ, Бельгія / Pfizer Service Company BV, Belgium Хоспіра Австралія Пті Лтд Австралія / Hospira Australia Pty Ltd Australia
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> <b>ні</b> <b>якщо ні</b> , обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване, Фази 1 дослідження безпеки, переносимості та фармакокінетики препарату NXL104 <sup>1</sup> що вводився у вигляді повторних внутрішньовенних доз у зростаючій послідовності протягом 5 днів, та попередня оцінка абсолютної біодоступності одноразової пероральної дози у здорових чоловіків-добровольців; NXL104-1002
6. Фаза клінічного випробування	Фаза 1
7. Період проведення клінічного випробування	З 15 листопада 2006 року по 20 лютого 2007 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	запланована: 70 фактична: 70
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна ціль:</b> Первинна ціль дослідження — вивчення безпеки та переносимості зростаючих разових внутрішньовенних доз (від 50 до 2000 мг) препарату NXL104, що вводився окремо та в комбінації з цефтазидимом (2 дози: 250 мг

<sup>1</sup> NXL104 = авібактам

	<p>NXL104 + 1000 мг цефтазидиму та 500 мг NXL104 + 2000 мг цефтазидиму) у здорових добровольців.</p> <p><b>Вторинна ціль:</b> Вторинна ціль цього дослідження — вивчення фармакокінетики NXL104, що вводився окремо (разові внутрішньовенні дози від 50 до 2000 мг) та в комбінації з цефтазидимом (2 дози: 250 мг NXL104 + 1000 мг цефтазидиму та 500 мг NXL104 + 2000 мг цефтазидиму) у здорових добровольців.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дослідження було проведено у вигляді дослідження зі збільшенням дози (за винятком учасників груп 3 і 4, які отримували 2-гу дозу NXL104 у комбінації з цефтазидимом) з використанням рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дизайну за участю 7 груп здорових молодих чоловіків-добровольців (10 добровольців у кожній групі дозування, 8 добровольців отримували активний препарат і 2 добровольці отримували плацебо).</p> <p>Дослідження складалося з 21-денного періоду скринінгу, базового періоду (День-1), після якого проводилося разове внутрішньовенне введення препарату і контрольний візит через 7–9 днів після введення препарату. Учасники груп 3 і 4 отримували 2-гу дозу NXL104 у комбінації з цефтазидимом після 7-денного періоду виведення.</p> <p>Дві дози були випробувані в комбінації (NXL104 + цефтазидим) в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому послідовному дизайні (тільки NXL104, потім NXL104 + цефтазидим), розділені періодом виведення 7 днів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 250 мг NXL104 + цефтазидим 1000 мг та</li> <li>- 500 мг NXL104 + цефтазидим 2000 мг.</li> </ul> <p>Кожен учасник отримував лише одну дозу, за винятком комбінації NXL104 + цефтазидим, де учасники (тобто 20 добровольців) брали участь у 2 рандомізованих послідовних сеансах: один із застосуванням лише NXL104, інший — комбінації NXL104 + цефтазидим.</p> <p>Рішення про перехід до наступного рівня дозування базувалося на результатах безпеки та переносимості (повідомлення про ПР, результати лабораторних досліджень безпеки, місцева та загальна переносимість, клінічні результати) та, якщо можливо, фармакокінетичних даних щонайменше 8 з 10 суб'єктів.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Для включення в дослідження розглядалися суб'єкти, які відповідали всім наступним критеріям:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Здорові чоловіки віком від 18 до 45 років включно;</li> <li>• Індекс маси тіла від 18 до 27 кг/м<sup>2</sup> включно;</li> <li>• Нормальні або клінічно неістотні відхилення від норми за оцінкою дослідника на підставі: детального медичного</li> </ul>

	<p>та хірургічного анамнезу, повного фізикального обстеження, включаючи показники життєвих функцій, 12-канальної ЕКГ, гематологічного, біохімічного аналізу крові та аналізу сечі;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Негативна серологія: антитіла до ВІЛ, поверхневий антиген гепатиту В, антитіла до гепатиту С;</li> <li>• Негативний результат аналізу сечі на наявність канабісу, екстазі, опіатів, метаболітів кокаїну, амфетамінів, барбітуратів, бензодіазепінів та негативний результат тесту на вміст етанолу в повітрі, що видихається;</li> <li>• Зареєстровані у французькій системі соціального забезпечення;</li> <li>• Відсутність в анамнезі підвищеної чутливості до пеніцилінів, цефалоспоринів або будь-яких інших препаратів;</li> <li>• Отримано письмову інформовану згоду перед включенням до дослідження.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>1000 мг NXL104 ліофілізований порошок для розведення, внутрішньовенна інфузія в об'ємі 250 мл 5 % глюкози протягом 30 хвилин.</p> <p>+ 1000 мг порошку цефтазидиму для розведення, внутрішньовенна інфузія в об'ємі 250 мл 5 % розчину глюкози протягом 30 хвилин.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Тільки 1000 мг NXL104 ліофілізований порошок для розведення, внутрішньовенна інфузія в об'ємі 250 мл 5 % глюкози протягом 30 хвилин
15. Супутня терапія	Протягом дослідження не дозволялося застосовувати супутні ліки, за винятком 1–2 таблеток парацетамолу ( $\leq 1000$ мг/день) у разі головного болю. Учасники не повинні були отримувати супутнє лікування на момент включення в дослідження, а також будь-яке лікування, крім досліджуваного препарату, протягом дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції, місцева переносимість, 12-канальні записи ЕКГ, життєві показники (артеріальний тиск і частота серцевих скорочень), клінічні лабораторні дані (гематологія, біохімія та аналіз сечі), маса тіла та температура в ротовій порожнині.
18. Статистичні методи	<p>Повна інформація про статистичний аналіз та методи, включаючи правила використання даних, міститься в окремому плані статистичного аналізу, який був затверджений до закриття бази даних.</p> <p>Статистичний аналіз було проведено в описовому та дослідницькому режимі.</p> <p>Досліджувані були проаналізовані в тій групі лікування, яке вони фактично отримали.</p> <p>Було надано описові зведені статистичні дані для всіх змінних безпеки та фармакокінетики. Для безперервних змінних було розраховано кількість суб'єктів, середнє</p>

	<p>значення (геометричне тільки для співвідношень фармакокінетичних параметрів, арифметичне), стандартне відхилення, стандартна похибка середнього значення, мінімальне, медіанне та максимальне значення. Для категоріальних змінних було надано частотні розподіли, в т.ч. процентні значення. У відповідних випадках були надані графіки.</p> <p>У разі неправильно призначеного лікування учасників аналізували відповідно до послідовності лікування, яке вони отримали, а не відповідно до послідовності лікування, до якої вони були рандомізовані.</p> <p>Опис рандомізованої популяції було проведено для всіх параметрів, зареєстрованих під час скринінгу та на День-1.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Стать: 70 Ч/0 Ж</p> <p>Середній вік (<math>\pm</math> SD): 29,6 <math>\pm</math> 6,9 років</p> <p>Раса (Білі/Чорні/Інші): 49/13/8</p>
20. Результати ефективності	Не застосовується
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Під час цього дослідження не було зареєстровано жодних серйозних або тяжких побічних ефектів. Жоден учасник не припинив участь у дослідженні.</li> <li>• У групах лікування, де учасники отримували 50 і 100 мг лікарського засобу, не було виявлено ПРЛ. У групах лікування, де учасники отримували 250–2000 мг лікарського засобу, загалом було зареєстровано 6 ПРЛ у 4/70 досліджуваних. Ці ПРЛ були легкими або помірними за інтенсивністю та пройшли без корекційного лікування.</li> <li>• Всі групи, що отримували дози, були визнані безпечними.</li> <li>• Системна переносимість була дуже доброю до максимальної дози, яка застосовувалася в дослідженні, тобто 2000 мг.</li> </ul> <p>Місцева переносимість була доброю у всіх групах, що отримували дози.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>З цього дослідження можна зробити висновок, що:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Під час цього дослідження не було зареєстровано жодних серйозних або тяжких побічних явищ і жоден учасник не припинив участь у дослідженні;</li> <li>• У групах лікування, де учасники отримували 50 і 100 мг лікарського засобу, не було виявлено ПРЛ. У групах лікування, де учасники отримували 250–2000 мг лікарського засобу, загалом було зареєстровано 6 ПРЛ у 4/70 досліджуваних. Ці ПРЛ були легкими або помірними за інтенсивністю та пройшли без корекційного лікування;</li> <li>• Усі групи, що отримували дози, були визнані безпечними з погляду гематологічних та біохімічних показників крові. Клінічна та клініко-хімічна переносимість була дуже доброю до максимальної дози, яка застосовувалась у</li> </ul>

	<p>дослідженні, тобто 2000 мг;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Системна і місцева переносимість були добрими у всіх групах, що отримували дози;</li><li>• У діапазоні доз 50–2000 мг, AUC та <math>C_{max}</math> NXL104 збільшилися дещо більше, ніж пропорційно до дози (тобто подвоєння дози призвело б до збільшення AUC в 2,08 рази, а <math>C_{max}</math> – в 2,07 рази);</li><li>• У діапазоні доз 50–1000 мг, AUC<sub>s</sub>, але не <math>C_{max}</math> NXL104, збільшилася пропорційно до дози;</li><li>• Зв'язані фракції NXL104 відрізнялися залежно від дози: вони коливалися від менше ніж 10 % при дозі 50 і 100 мг до 65–73 % при дозі 1500 мг;</li><li>• Цефтазидим не змінював фармакокінетику NXL104 після введення 250/1000 мг NXL104/цефтазидиму чи 500/2000 мг NXL104/цефтазидиму.</li></ul>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Signed by: DocuSigned by:</p> <p>1A2252AF904E4A4... ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ</p> <p>Тетяна І. (П. І. Б.)</p> 

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №15**


1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Емблавео порошок для концентрату для розчину для інфузій, 1,5 г/0,5 г
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA
3. Виробник	Пфайзер Сервіс Компані БВ, Бельгія / Pfizer Service Company BV, Belgium Хоспіра Австралія Пті Лтд Австралія / Hospira Australia Pty Ltd Australia
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> <b>ні</b> <b>якщо ні, обґрунтувати</b>
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Фармакокінетика NXL104 <sup>1</sup> 100 мг у здорових добровольців та пацієнтів з різним ступенем ниркової недостатності; NXL104/1003
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 3 червня 2008 року по 17 червня 2009 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бельгія
9. Кількість досліджуваних	запланована: 30 фактична: 31
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна ціль:</b> Охарактеризувати фармакокінетику препарату NXL104, введеного у вигляді одноразової дози 100 мг протягом 30 хвилин внутрішньовенною інфузією у здорових добровольців та пацієнтів із різним ступенем ниркової недостатності.  <b>Вторинна ціль:</b> Дослідження безпеки та переносимості препарату

<sup>1</sup> NXL104 = авібактам

	<p>NXL104, введеного у вигляді одноразової дози 100 мг внутрішньовенною інфузією протягом 30 хвилин здоровим добровольцям та пацієнтам з різним ступенем порушення функції нирок.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дослідження проводилося за відкритою стратифікованою схемою у пацієнтів з різним ступенем порушення функції нирок. Групи за функцією нирок були порівнянні між собою за віком та статтю.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Група 1: Пацієнти з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну &gt;80 мл/хв).</li> <li>• Група 2: Пацієнти з легким та помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну від 50 до 79 мл/хв).</li> <li>• Група 3: Пацієнти з помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну від 30 до 49 мл/хв).</li> <li>• Група 4: Пацієнти з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну &lt;30 мл/хв), які не потребують гемодіалізу або перитонеального діалізу.</li> <li>• Група 5: Пацієнти з термінальною стадією ниркової недостатності, які потребують гемодіалізу. Пацієнти брали участь у двох рандомізованих сесіях: сесії діалізу та сесії між діалізами, розділених періодом виведення препарату з організму тривалістю від 7 до 14 днів. Усі пацієнти, які проходили гемодіаліз, мали однакову тривалість та інтервал між сеансами діалізу (4 години, 3 рази на тиждень) і, по можливості, однакове обладнання для діалізу з однаковою швидкістю кровотоку (300–360 мл/хв) та постійним потоком діалізату (500 мл/хв під час діалізу).</li> </ul> <p>Всім пацієнтам було введено одноразово 50 мл внутрішньовенно протягом 30 хвилин 5 % розчину глюкози, що містив 100 мг NXL104.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Здорові дорослі добровольці чоловічої та жіночої статі (віком від 18 до 90 років), які пройшли медичне обстеження, включаючи анамнез, фізикальне обстеження, вимірювання життєвих показників, ЕКГ та лабораторні аналізи під час скринінгу, та підібрані за віком (<math>\pm 5</math> років) і вагою (<math>\pm 5</math> кг) до пацієнтів з нирковою недостатністю.</p> <p>АБО</p> <p>Дорослі пацієнти чоловічої або жіночої статі з порушеннями функції нирок (віком від 18 до 90 років) зі стабільною функцією нирок, що визначається за концентрацією креатиніну в сироватці крові та/або моніторингом креатиніну в сечі. Пацієнт повинен мати</p>

	гарний стан здоров'я, без ниркової недостатності та супутніх контрольованих захворювань, таких як гіпертонія, цукровий діабет, на основі анамнезу, фізикального обстеження, електрокардіограми (ЕКГ) та клінічних лабораторних досліджень.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	1000 мг препарату NXL104 ліофілізований порошок для розведення, внутрішньовенне введення, 50 мл (у 5 % розчині глюкози) протягом 30 хвилин.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується: для цього фармакокінетичного дослідження не було ні порівняльного лікування, ні плацебо-контролю.
15. Супутня терапія	Супутні ліки слід звести до мінімуму під час дослідження. Для пацієнтів, залучених до Груп 2, 3, 4 та 5 (пацієнти з порушенням функції нирок), лікарські засоби, які є життєво необхідними для їхнього доброго самопочуття під час участі в дослідженні та, ймовірно, не впливатимуть на досліджуваний препарат, продовжувалися за розсудом дослідника. Пацієнт, який потребував невідкладної допомоги з призначенням рецептурних або безрецептурних лікарських засобів протягом 7 днів після початку дослідження, повинен був зв'язатися з дослідником. У такому випадку лікарський засіб перевірявся монітором дослідження та дослідником перед введенням NXL104. Виключення даних пацієнта з дослідження через прийом ліків, що не входили до складу дослідження, визначалося спонсором в індивідуальному порядку. Протягом дослідження не дозволялося застосовувати супутні ліки, за винятком 1-2 таблеток ацетамінофену ( $\leq 1000$ мг/день) у разі головного болю. Пацієнти з нирковою недостатністю повинні були продовжувати хронічне лікування без змін.
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека оцінювалася з урахуванням наступного:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повідомлені побічні явища</li> <li>• Місцева переносимість</li> <li>• Показники життєдіяльності: артеріальний тиск у положенні лежачи та стоячи (вимірювання через 10 хвилин та 3 хвилини) та частота серцевих скорочень</li> <li>• Параметри ЕКГ під час та після інфузії: QRS, PR, RR, HR, QT, скоригований QT (формула Базетта та Фрідеріка)</li> <li>• Біохімічний аналіз</li> <li>• Гематологічний аналіз</li> <li>• Аналіз сечі та оцінка діурезу (D1).</li> </ul> <p>Добровольці перебували на місці проведення дослідження з моменту прибуття у День 1 до забору крові через 24 години.</p> <p>Небажані явища були зафіксовані в індивідуальному порядку. Частота побічних ефектів, що виникли під час лікування, була класифікована за системою MedDRA за</p>

	<p>класами органів, а переважні терміни були зведені в таблицю за групами. Всі дані щодо безпеки були зведені в таблицю для кожної групи та представлені за допомогою стандартних описових статистичних методів. Лабораторні дані були порівняні з нормальними діапазонами, наданими лабораторією. Результати були додатково оцінені за допомогою заздалегідь визначених критеріїв змін. ЕКГ: Перелік усіх змінних було надано за часом та групою. Описовий аналіз було представлено для всіх змінних ЕКГ та їхніх змін від вихідного рівня (<math>\Delta</math>) за часом та групою. Крім того, ЕКГ було оцінено за допомогою системи заздалегідь визначених змін (<math>30 \text{ мс} &lt; \Delta Q\text{Tc} \leq 60 \text{ мс}</math>; <math>\Delta Q\text{Tc} &gt; 60 \text{ мс}</math>; <math>Q\text{Tc} &gt; 450 \text{ мс}</math>; <math>Q\text{Tc} &gt; 480 \text{ мс}</math>; <math>Q\text{Tc} &gt; 500 \text{ мс}</math>).</p>
18. Статистичні методи	<p>Статистичний аналіз було проведено в описовому та дослідницькому режимі.</p> <p>Описові зведені статистичні дані було надано для всіх показників безпеки та фармакокінетичних змінних. Для безперервних змінних було розраховано кількість суб'єктів, середнє значення (геометричне лише для фармакокінетичних параметрів, арифметичне), стандартне відхилення, стандартна похибка середнього значення, мінімальне, медіанне та максимальне значення. Для категоріальних змінних наведено розподіл частот, включаючи процентні значення. Де це доречно, наведено графічні зображення.</p> <p>Опис включеної популяції було проведено для всіх параметрів, зареєстрованих під час скринінгу та на день D-1.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Стать: 28 Ч/3 Ж Середній вік (<math>\pm</math> SD): <math>48 \pm 1,4</math> років Раса (Білі/Чорні/Інші): 31/0/0</p>
20. Результати ефективності	Не застосовується
21. Результати безпеки	<p>Не було жодних серйозних побічних реакцій (СПР) або тяжких побічних реакцій (ПР). У групі здорових добровольців не було зафіксовано жодних побічних ефектів.</p> <p>Троє пацієнтів із нирковою недостатністю з 25 повідомили про 4 побічні ефекти, пов'язані з лікуванням. Усі ці побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, виникли у пацієнтів, які перебували на гемодіалізі (група 5). Усі інші побічні ефекти не були пов'язані з досліджуваним препаратом і були пов'язані з основним захворюванням пацієнтів.</p> <p>Клінічно значущих відхилень від норми лабораторних показників не виявлено. Найчастіші відхилення від норми лабораторних показників та даних ЕКГ були пов'язані з основним захворюванням і не вважалися клінічно значущими.</p>

<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p><u>Фармакокінетика</u></p> <p>Після одноразового введення 100 мг NXL104 у вигляді 30-хвилинної інфузії загальний кліренс у плазмі крові у пацієнтів з нормальною функцією нирок становив 14,6 л/год і складався приблизно на 80 % з ниркової екскреції. Загальний кліренс знизився в 2,5 рази у пацієнтів з легким та помірним порушенням функції нирок, в 3,8 рази у пацієнтів з помірним порушенням функції нирок та в 6,5 рази у пацієнтів без діалізу з тяжким порушенням функції нирок. Зниження загального кліренсу було в 14,3 рази у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності (без діалізу). Коригування дози NXL104 безумовно необхідне у пацієнтів з помірною або тяжкою нирковою недостатністю. Оскільки рішення про коригування дози також повинні враховувати фармакокінетику супутнього β-лактамного антибіотика, конкретні рекомендації виходять за межі даного дослідження.</p> <p>NXL104 був значною мірою видалений за допомогою гемодіалізу з коефіцієнтом виведення 0,77 та кліренсом гемодіалізу приблизно 9 л/год. В результаті 4-годинна сесія гемодіалізу дозволила видалити 54,2 % дози NXL104. Тому NXL104 бажано вводити після сесії гемодіалізу.</p> <p>Гемодіаліз може бути варіантом у разі передозування, але це не було перевірено в даному дослідженні.</p> <p><u>Безпека</u></p> <p>В умовах даного дослідження препарат NXL104 переносився добре. Не було зафіксовано серйозних або тяжких побічних ефектів, а також побічних ефектів, що призвели до припинення лікування.</p> <p>Лише чотири побічні реакції, що виникли під час лікування (дискомфорт, біль у шлунку, відрижка та симптоми гіпоглікемії у пацієнта з діабетом). Усі побічні реакції були легкого ступеня тяжкості. Пацієнти з нормальною функцією нирок не повідомляли про побічні реакції. Не було виявлено змін лабораторних показників безпеки, життєво важливих функцій або результатів ЕКГ.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>(підпис) _____</p> <p>Тетяна Іль (П. І. Б.)</p> 

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №14**

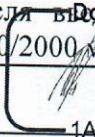
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Емблавео порошок для концентрату для розчину для інфузій, 1,5 г/0,5 г
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA
3. Виробник	Пфайзер Сервіс Компані БВ, Бельгія / Pfizer Service Company BV, Belgium Хоспіра Австралія Пті Лтд Австралія / Hospira Australia Pty Ltd Australia
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження безпеки, переносимості та фармакокінетики зростаючих разових внутрішньовенних доз препарату NXL104 <sup>1</sup> окремо та в комбінації з цефтазидимом у здорових добровольців; NXL104/1001 / P060140
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 15 листопада 2006 року по 20 лютого 2007 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція
9. Кількість досліджуваних	запланована: 70 фактична: 70
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна ціль:</b> Первинна ціль дослідження — вивчення безпеки та переносимості зростаючих разових внутрішньовенних доз (від 50 до 2000 мг) препарату NXL104, що вводився

<sup>1</sup> NXL104 = авібактам

	<p>окремо та в комбінації з цефтазидимом (2 дози: 250 мг NXL104 + 1000 мг цефтазидиму та 500 мг NXL104 + 2000 мг цефтазидиму) у здорових добровольців.</p> <p><b>Вторинна ціль:</b> Вторинна ціль цього дослідження — вивчення фармакокінетики NXL104, що вводився окремо (разові внутрішньовенні дози від 50 до 2000 мг) та в комбінації з цефтазидимом (2 дози: 250 мг NXL104 + 1000 мг цефтазидиму та 500 мг NXL104 + 2000 мг цефтазидиму) у здорових добровольців.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Дослідження було проведено у вигляді дослідження зі збільшенням дози (за винятком учасників груп 3 і 4, які отримували 2-гу дозу NXL104 у комбінації з цефтазидимом) з використанням рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дизайну за участю 7 груп здорових молодих чоловіків (10 осіб у кожній групі дозування, 8 осіб отримували активний препарат і 2 особи отримували плацебо).</p> <p>Дослідження складалося з 21-денного періоду скринінгу, базового періоду (День -1), після якого проводилося разове внутрішньовенне введення препарату і контрольний візит через 7–9 днів після введення препарату. Учасники груп 3 і 4 отримували 2-гу дозу NXL104 у комбінації з цефтазидимом після 7-денного періоду виведення.</p> <p>Дві дози були випробувані в комбінації (NXL104 + цефтазидим) в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому послідовному дизайні (тільки NXL104, потім NXL104 + цефтазидим), розділені періодом виведення 7 днів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 250 мг NXL104 + цефтазидим 1000 мг та</li> <li>- 500 мг NXL104 + цефтазидим 2000 мг.</li> </ul> <p>Кожен учасник отримував лише одну дозу, за винятком комбінації NXL104 + цефтазидим, де учасники (тобто 20 осіб) брали участь у 2 рандомізованих послідовних сеансах: один із застосуванням лише NXL104, інший — комбінації NXL104 + цефтазидим.</p> <p>Рішення про перехід до наступного рівня дозування базувалося на результатах безпеки та переносимості (повідомлення про ПР, результати лабораторних досліджень безпеки, місцева та загальна переносимість, клінічні результати) та, якщо можливо, фармакокінетичних даних щонайменше 8 з 10 суб'єктів.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Для включення в дослідження розглядалися суб'єкти, які відповідали всім наступним критеріям:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Здорові чоловіки віком від 18 до 45 років включно;</li> <li>• Індекс маси тіла від 18 до 27 кг/м<sup>2</sup> включно;</li> <li>• Нормальні або клінічно неістотні відхилення від норми</li> </ul>

	<p>за оцінкою дослідника на підставі: детального медичного та хірургічного анамнезу, повного фізикального обстеження, включаючи показники життєвих функцій, 12-канальної ЕКГ, гематологічного, біохімічного аналізу крові та аналізу сечі;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Негативна серологія: антитіла до ВІЛ, поверхневий антиген гепатиту В, антитіла до гепатиту С;</li> <li>• Негативний результат аналізу сечі на наявність канабісу, екстазі, опіатів, метаболітів кокаїну, амфетамінів, барбітуратів, бензодіазепінів та негативний результат тесту на вміст етанолу в повітрі, що видихається;</li> <li>• Зареєстровані у французькій системі соціального забезпечення;</li> <li>• Відсутність в анамнезі підвищеної чутливості до пеніцилінів, цефалоспоринів або будь-яких інших препаратів;</li> <li>• Отримано письмову інформовану згоду перед включенням до дослідження.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>1000 мг NXL104 ліофілізований порошок для розведення, внутрішньовенна інфузія в об'ємі 250 мл 5 % глюкози протягом 30 хвилин.</p> <p>+</p> <p>1000 мг порошку цефтазидиму для розведення, внутрішньовенна інфузія в об'ємі 250 мл 5 % розчину глюкози протягом 30 хвилин.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Тільки 1000 мг NXL104 ліофілізований порошок для розведення, внутрішньовенна інфузія в об'ємі 250 мл 5 % глюкози протягом 30 хвилин
15. Супутня терапія	Протягом дослідження не дозволялося застосовувати супутні ліки, за винятком 1–2 таблеток парацетамолу ( $\leq 1000$ мг/день) у разі головного болю. Учасники не повинні були отримувати супутнє лікування на момент включення в дослідження, а також будь-яке лікування, крім досліджуваного препарату, протягом дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції, місцева переносимість, 12-канальні записи ЕКГ, життєві показники (артеріальний тиск і частота серцевих скорочень), клінічні лабораторні дані (гематологія, біохімія та аналіз сечі), маса тіла та температура в ротовій порожнині.
18. Статистичні методи	<p>Повна інформація про статистичний аналіз та методи, включаючи правила використання даних, міститься в окремому плані статистичного аналізу, який був затверджений до закриття бази даних.</p> <p>Статистичний аналіз було проведено в описовому та дослідницькому режимі.</p> <p>Досліджувані були проаналізовані в тій групі лікування, яке вони фактично отримали.</p> <p>Було надано описові зведені статистичні дані для всіх змінних безпеки та фармакокінетики. Для безперервних</p>

	<p>змінних було розраховано кількість суб'єктів, середнє значення (геометричне тільки для співвідношень фармакокінетичних параметрів, арифметичне), стандартне відхилення, стандартна похибка середнього значення, мінімальне, медіанне та максимальне значення. Для категоріальних змінних було надано частотні розподіли, в т.ч. процентні значення. У відповідних випадках були надані графіки.</p> <p>У разі неправильно призначеного лікування учасників аналізували відповідно до послідовності лікування, яке вони отримали, а не відповідно до послідовності лікування, до якої вони були рандомізовані.</p> <p>Опис рандомізованої популяції було проведено для всіх параметрів, зареєстрованих під час скринінгу та на День - 1.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Стать: 70 Ч/0 Ж Середній вік (<math>\pm</math> SD): 29,6 <math>\pm</math> 6,9 років Раса (Білі/Чорні/Інші): 49/13/8</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Не застосовується</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Під час цього дослідження не було зареєстровано жодних серйозних або тяжких побічних ефектів. Жоден учасник не припинив участь у дослідженні.</li> <li>• У групах лікування, де учасники отримували 50 і 100 мг лікарського засобу, не було виявлено ПРЛ. У групах лікування, де учасники отримували 250–2000 мг лікарського засобу, загалом було зареєстровано 6 ПРЛ у 4/70 досліджуваних. Ці ПРЛ були легкими або помірними за інтенсивністю та пройшли без корекційного лікування.</li> <li>• Всі групи, що отримували дози, були визнані безпечними.</li> <li>• Системна переносимість була дуже доброю до максимальної дози, яка застосовувалася в дослідженні, тобто 2000 мг.</li> </ul> <p>Місцева переносимість була доброю у всіх групах, що отримували дози.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>З цього дослідження можна зробити висновок, що:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Під час цього дослідження не було зареєстровано жодних серйозних або тяжких побічних явищ і жоден учасник не припинив участь у дослідженні;</li> <li>• У групах лікування, де учасники отримували 50 і 100 мг лікарського засобу, не було виявлено ПРЛ. У групах лікування, де учасники отримували 250–2000 мг лікарського засобу, загалом було зареєстровано 6 ПРЛ у 4/70 досліджуваних. Ці ПРЛ були легкими або помірними за інтенсивністю та пройшли без корекційного лікування;</li> <li>• Усі групи, що отримували дози, були визнані безпечними з погляду гематологічних та біохімічних показників крові.</li> </ul> <p>Клінічна та клініко-хімічна переносимість була дуже</p>

	<p>доброю до максимальної дози, яка застосовувалась у дослідженні, тобто 2000 мг;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Системна і місцева переносимість були добрими у всіх групах, що отримували дози;</li><li>• У діапазоні доз 50–2000 мг, AUC та C<sub>max</sub> NXL104 збільшилися дещо більше, ніж пропорційно до дози (тобто подвоєння дози призвело б до збільшення AUC в 2,08 рази, а C<sub>max</sub> – в 2,07 рази);</li><li>• У діапазоні доз 50–1000 мг, AUCs, але не C<sub>max</sub> NXL104, збільшилася пропорційно до дози;</li><li>• Зв'язані фракції NXL104 відрізнялися залежно від дози: вони коливалися від менше ніж 10 % при дозі 50 і 100 мг до 65–73 % при дозі 1500 мг;</li><li>• Цефтазидим не змінював фармакокінетику NXL104 після вживання 500/1000 мг NXL104/цефтазидиму чи 500/2000 мг NXL104/цефтазидиму.</li></ul>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p> 1A2252AF904E4A4... (підпис) Тетяна Ільченко (П. І. Б.)</p>

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №13**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Емблавео порошок для концентрату для розчину для інфузій, 1,5 г/0,5 г
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA
3. Виробник	Пфайзер Сервіс Компані БВ, Бельгія / Pfizer Service Company BV, Belgium Хоспіра Австралія Пті Лтд Австралія / Hospira Australia Pty Ltd Australia
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Вплив віку та статі на фармакокінетику та безпеку NXL104 <sup>1</sup> у здорових добровольців; NXL104/1004
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 14 лютого 2008 року по 28 жовтня 2008 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	запланована: 32 фактична: 33
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна ціль:</b> Охарактеризувати фармакокінетику (ФК) NXL104, введеного у вигляді одноразової дози 500 мг протягом 30 хвилин внутрішньовенною (в/в) інфузією молодим чоловікам, літнім чоловікам, літнім жінкам і молодим жінкам. <b>Вторинна ціль:</b>

<sup>1</sup> NXL104 = авібактам

	Дослідження безпеки та переносимості препарату NXL104, введеного у вигляді разової дози 500 мг протягом 30 хвилин в/в інфузією молодим чоловікам, літнім чоловікам, літнім жінкам і молодим жінкам.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було відкрите дослідження, в якому взяли участь 33 здорових добровольців. Учасників відбирали в одну з чотирьох когорт:</p> <p>Когорта 1 (N=9): молоді (18–45 років включно) чоловіки  Когорта 2 (N=8): молоді (18–45 років включно) жінки  Когорта 3 (N=8): літні (~ 65 років) чоловіки  Когорта 4 (N=8): літні (~ 65 років) жінки</p> <p>Всім учасникам було введено одноразово 500 мг NXL104 внутрішньовенно.</p> <p>Учасників відбирали для участі в дослідженні протягом 28 днів до початку дослідження (День-1, початок періоду госпіталізації). У День-1 було підтверджено придатність особи до участі в дослідженні та проведено основні (вихідні) вимірювання. Учасникам вводили одноразову дозу досліджуваного препарату (ДП) в День 1, після чого протягом 24 годин проводили моніторинг безпеки після введення дози та відбір зразків для ФК. Візит по завершенню дослідження (ЗД) проводили через 3–7 днів після введення препарату. З усіма учасниками зв'язувалися телефоном через 14 днів після введення препарату для оцінки статусу ПР. Див. синопсис, стор. 3 з 85.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Для включення в дослідження розглядалися суб'єкти, які відповідали всім наведеним нижче критеріям:</p> <p>1. Дорослі з хорошим станом здоров'я, які пройшли медичне обстеження, включаючи анамнез, фізикальне обстеження, вимірювання життєвих показників, ЕКГ та лабораторні аналізи під час скринінгу. Учасники відповідали одній з таких категорій за віком та статтю:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• молоді чоловіки <math>\geq 18</math> та <math>\leq 45</math> років;</li> <li>• до участі в цьому клінічному дослідженні були допущені молоді жінки репродуктивного віку <math>\geq 18</math> та <math>\leq 45</math> років, які відповідали таким критеріям: <ul style="list-style-type: none"> <li>o були стерилізовані хірургічним шляхом або</li> <li>o були репродуктивного віку та відповідали усім наведеним нижче умовам: <ul style="list-style-type: none"> <li>o мали нормальний менструальний цикл протягом 3 місяців безпосередньо перед включенням у дослідження та</li> <li>o мали негативний сироватковий тест на вагітність (сироватковий 13-ХГЛ) під час скринінгу та безпосередньо перед включенням у дослідження</li> <li>o повинні були використовувати подвійні бар'єрні методи контрацепції (напр., презервативи або діафрагми разом зі сперміцидною піною або гелем) під час лікування та протягом щонайменше 28 днів</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

	<p>після введення досліджуваного препарату</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• літні чоловіки (65 років і старші)</li> <li>• літні жінки (65 років і старші).</li> </ul> <p>2. Індекс маси тіла від 18 до 28 кг/м<sup>2</sup> включно для молодих осіб і від 18 до 30 кг/м<sup>2</sup> включно для здорових літніх осіб.</p> <p>3. Нормальні або клінічно неістотні відхилення від норми за оцінкою дослідника на підставі: детального медичного та хірургічного анамнезу, повного фізикального обстеження, включаючи показники життєвих функцій, 12-канальної ЕКГ, хімічних показників крові та аналізу сечі.</p> <p>4. Життєві показники молодих осіб (виміряні після 10 хвилин відпочинку в положенні лежачи на спині), які були в межах таких діапазонів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- температура в ротовій порожнині 35,0–37,5 °С</li> <li>- систолічний тиск, 90–140 мм рт.ст.</li> <li>- діастолічний тиск, 45–90 мм рт.ст.</li> <li>- ЧСС, 40–90 уд/хв.</li> </ul> <p>5. Життєві показники літніх осіб (виміряні після 10 хвилин відпочинку в положенні лежачи на спині), які були в межах таких діапазонів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- температура в ротовій порожнині 35,0–37,5 °С</li> <li>- систолічний тиск, 90–160 мм рт.ст.</li> <li>- діастолічний тиск, 50–100 мм рт.ст.</li> <li>- ЧСС, 40–90 уд/хв.</li> </ul> <p>6. Негативна серологія: антитіла до ВІЛ, поверхневий антиген гепатиту В, антитіла до гепатиту С.</p> <p>7. Негативний результат аналізу сечі на наявність канабісу, екстазі, опіатів, метаболітів кокаїну, амфетамінів, барбітуратів, бензодіазепінів.</p> <p>8. Негативний результат тесту на вміст етанолу в повітрі, що видихається.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	1000 мг NXL104 ліофілізований порошок для розведення для введення шляхом внутрішньовенної інфузії.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовується.
15. Супутня терапія	<p>Молодим чоловікам і жінкам протягом дослідження не дозволялося застосовувати супутні ліки, за винятком 1–2 таблеток ацетамінофену (<math>\leq</math> 1000 мг/добу) у разі головного болю. Пацієнти не отримували супутнє лікування на момент включення в дослідження, а також будь-яке лікування, крім досліджуваного препарату, протягом дослідження.</p> <p>Літнім чоловікам і жінкам не бажано було отримувати супутнє лікування, окрім ацетамінофену, як описано вище. Кілька учасників отримували постійне лікування хронічних захворювань і були включені в дослідження на індивідуальній основі. У кількох випадках Спонсором було надано дозвіл на використання попередніх лікарських засобів; однак до дослідження були включені</p>

	чотири учасники, які не відповідали критеріям виключення щодо вживання медикаментів. Подобиці наведено в Розділі 8.2 «Відхилення від протоколу звіту про клінічні дослідження».
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали на основі:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Побічні явища</li> <li>• Місцева переносимість у місці введення</li> <li>• Показники життєдіяльності: артеріальний тиск (АТ) у положенні лежачи та стоячи (вимірювання через 10 хвилин та 3 хвилини) та частота серцевих скорочень (ЧСС)</li> <li>• Маса тіла, температура в ротовій порожнині</li> <li>• Параметри ЕКГ під час та після інфузії: QRS, інтервал PR, RR, HR, QT, скоригований QT (формула Базетта [QTcB] та Фрідеріка [QTcF])</li> <li>• Біохімічний аналіз</li> <li>• Гематологічний аналіз</li> <li>• Аналіз сечі</li> </ul> <p>Добровольці перебували на місці проведення дослідження з моменту прибуття у День-1 до забору крові через 24 години.</p>
18. Статистичні методи	<p><b>Аналіз безпеки:</b></p> <p>Побічні реакції були перераховані за учасниками. Частота побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням (ПРЛ), класифікованих за класами системи органів Медичного словника для уповноважених регуляторних органів (MedDRA) та переважними термінами, була зведена в таблиці за групами.</p> <p>Дані з безпеки, за необхідності, були узагальнені за групами та за визначеними в протоколі часовими точками. Життєві показники: дані були зведені в таблиці за групами та часовими точками, з описовою статистикою, представленою як для спостережуваних значень, так і для змін порівняно з вихідними значеннями.</p> <p>Лабораторні параметри: для лабораторних даних таблиці змін вихідного рівня були представлені за групами та часовими точками.</p> <p>ЕКГ: перелік всіх змінних був наданий за групами та визначеними протоколами часовими точками. Було представлено описовий аналіз вибраних параметрів ЕКГ за групами та зазначеними в протоколі часовими точками для спостережуваних та відмінних від вихідних значень. Крім того, зміни від вихідних значень параметрів QT ЕКГ (QTcB і QTcF) були класифіковані як (<math>30\Delta QTc \leq 60</math> мс; <math>\Delta QTc &gt; 60</math> мс; <math>QTc &gt; 450</math> мс; <math>QTc &gt; 500</math> мс) і занесені в таблицю.</p> <p><b>Аналіз фармакокінетики:</b></p>

	<p>Вплив віку та статі оцінювали для <math>AUC_{0-inf}</math>, <math>AUC_{0-\tau}</math> і <math>C_{max}</math> за допомогою моделі дисперсійного аналізу (ANOVA), застосованої до логарифмічно трансформованих параметрів ФК з класифікаційним ефектом для вікової групи. Для кожного параметра було отримано точкову оцінку співвідношення центральних значень (літні/нелітні особи та чоловіки/жінки) шляхом обчислення різниці середніх найменших квадратів на логарифмічній шкалі з подальшим зворотним перетворенням за допомогою антирогарифмічної функції. Аналогічно було отримано 90 % довірчі інтервали для співвідношень.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Стать: 17 Ч/16 Ж  Середній вік (<math>\pm</math> SD):  Чоловіки від 18 до <math>\leq</math> 45 років: <math>28,7 \pm 6,0</math> років  Чоловіки <math>\geq</math> 65 років: <math>68,8 \pm 3,4</math> років  Жінки від 18 до <math>\leq</math> 45 років: <math>30,9 \pm 6,8</math> років  Жінки <math>\geq</math> 65 років: <math>69,1 \pm 3,6</math> років  Раса: (Білі/Чорні/Інші): 19/14/0</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Не застосовується.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Двадцять три з 33 учасників (70 %) не повідомляли про те, що зазнали ПРЛ під час дослідження.  Десять учасників (30 %) повідомили про щонайменше одну ПРЛ. Жодна з ПРЛ не призвела до передчасного припинення участі пацієнта в дослідженні. Загалом було повідомлено про 18 ПРЛ.  Найчастіше повідомляли про синці на місці введення, які охоплювали не лише місце інфузії NXL104, але й місце венепункції для відбору зразків ФК.  Учасники 204, 303 та 402 повідомили про синці в місці введення; учасники 204, 301 та 402 повідомили про синці від венепункції. Про більшу кількість ПРЛ повідомляли жінки незалежно від віку (7 реакцій у 3 молодих жінок / 8 реакцій у 4 літніх жінок). Чоловіки повідомили про дуже малу кількість ПРЛ (1 реакція в 1 молодого чоловіка / 2 реакції у 2 літніх чоловіків). Усі ПРЛ були «легкої» інтенсивності та пройшли до завершення дослідження.  Жодну з ПРЛ, про яку повідомили літні чоловіки та молоді жінки, не оцінили як «пов'язану» з лікуванням. Шість ПРЛ оцінили як такі, що мають «можливий» зв'язок з лікуванням. Серед них головний біль, про який повідомив учасник 5101; тремтіння, відчуття жару і пітливість в учасника 403, а також сухість у роті та металічний присмак у роті в учасника 407.  У жодного з учасників дослідження не було виявлено клінічно значущих відхилень у хімічних і гематологічних показниках чи аналізі сечі у будь-який час після введення препарату. У жодного з учасників не було ПРЛ, пов'язаної з аномальними лабораторними показниками.  Клінічно значущих змін середнього значення АТ або ЧСС,</p>

виміряних в положенні лежачи або стоячи, з плином часу не спостерігали. У кількох літніх осіб спостерігали підвищення систолічного та/або діастолічного тиску в положенні стоячи або лежачи; однак жодне з цих вимірювань не було визнано дослідником клінічно значущим. Жодна ПРЛ не була пов'язана з вимірюванням життєвих показників. Були поодинокі випадки індивідуальних відхилень від вихідного рівня систолічного тиску понад 30 мм рт.ст. або діастолічного тиску понад 20 мм рт.ст. в одній точці часу, але вони також не були клінічно значущими.

У літніх людей спостерігалася вища частота граничного або подовженого QTc, ніж у молодих; однак це було очікуваним результатом з огляду на популяцію дослідження.

У двох учасників показники QTcB перевищували 450 мс і у двох учасників показники QTcF перевищували 450 мс; у всіх пацієнтів значення були < 470 мс. У двох учасників додатково було виявлено відхилення від вихідного рівня QTcB  $\geq 30$  мс, але < 60 мс. У жодного з учасників не було відхилень від вихідного рівня QTcF > 30 мс. Жодне зі спостережуваних змін або відхилень від вихідних показників не було визнано дослідником клінічно значущим.

Нижче наведено короткий опис цих учасників.

- Учасник 302 — 66-річний білий чоловік, який мав QTcF 456 мс на День 4; вихідний показник QTcF (День -1) становив 444 мс.

Учасник 404 — біла жінка віком 65 років, у якої значення QTcF становили 464, 455 і 451 мс через 30 хвилин після введення дози, через 1 годину після введення дози та День 6, відповідно; вихідне значення QTcF (День -1) становило 452 мс. У цієї пацієнтки значення QTcB становили 466, 453 і 457 мс через 30 хвилин після введення дози, через 1 годину після введення дози та на День 6, відповідно; вихідне значення QTcB (День -1) становило 457 мс.


- Учасник 401 — біла жінка віком 67 років, у якої значення QTcB становило 452 мс через 30 хвилин після введення дози; вихідне значення QTcB (День -1) становило 454 мс.

Включено двох молодих жінок зі збільшенням QTcB  $\geq 30$  мс:

- Пацієнтка 204, 25-річна біла жінка; в День 1 до введення препарату значення QTcB становило 405 мс і ЧСС 55 уд/хв. У День 1 на 30-й хвилині після введення дози спостерігалася значення QTcB 448 мс без інших відхилень на ЕКГ та ЧСС 82 уд/хв. Значення QTcF у ці часові точки становило 415 і 426 мс, відповідно. За цей час пацієнтка не повідомляла про жодні ПР.

- У пацієнтки 207, 23-річної білої жінки, в День 1 до введення дози QTcB становив 376 мс і ЧСС 78 уд/хв. На День 6 було зареєстровано QTcB=406 мс без інших

22. Висновок (заключення)	<p>відхилень на ЕКГ та ЧСС 75 уд/хв. QTcF у ці часові точки становив 375 і 395 мс, відповідно. За цей час пацієнтка не повідомляла про жодні ПР.</p> <p>Жоден з результатів фізикального обстеження не був визнаний дослідником клінічно значущим.</p> <p>Середні значення <math>C_{max}</math> були подібними між молодими чоловіками, молодими жінками та літніми жінками та нижчими в когорті літніх чоловіків. Максимальна концентрація досягалася через 30–60 хвилин після введення дози (медіана <math>T_{max}</math> приблизно 30 хвилин для всіх когорт). Між учасниками дослідження варіабельність для <math>C_{max}</math> була від низької до помірної в усіх чотирьох когортах.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Середні значення AUC були подібними між молодими чоловіками, молодими жінками та літніми чоловіками і вищими в когорті літніх жінок. У всіх когортах між учасниками дослідження спостерігалася низька варіабельність для <math>AUC_{0-\tau}</math> and <math>AUC_{0-inf}</math>.</li> <li>• Кінцевий період напіввиведення був дещо довшим у літніх людей порівняно з когортою молодих осіб.</li> <li>• Середні значення плазмового кліренсу (CL) були подібними між молодими чоловіками, молодими жінками та літніми чоловіками та дещо нижчими в когорті літніх жінок.</li> <li>• Середній об'єм розподілу в стаціонарному стані (<math>V_{ss}</math>) був подібним між молодими чоловіками, молодими жінками та літніми жінками та вищим у когорті літніх чоловіків.</li> <li>• При оцінці даних щодо впливу віку фармакокінетичні профілі показали, що у літніх людей спостерігається повільніший кінцевий період напіввиведення та вищі значення параметра AUC. Плазмовий кліренс препарату був повільнішим у літніх людей. Спостерігався статистично значущий вплив віку на показники AUC, але не на <math>C_{max}</math>.</li> <li>• Вплив віку та статі оцінювали для <math>AUC_{0-inf}</math>, <math>AUC_{0-\tau}</math> і <math>C_{max}</math>. У літніх людей спостерігалось збільшення на 17 % обох параметрів AUC порівняно з молодими людьми. Попри обмежену різницю цей вплив віку досяг статистичної значущості (<math>p &lt; 0,05</math>). Не було виявлено впливу віку на <math>C_{max}</math>.</li> <li>• Не було виявлено впливу статі на параметри AUC; однак у чоловіків значення <math>C_{max}</math> були на 18 % нижчими, ніж у жінок. Ця невелика різниця досягла статистичної значущості (<math>p = 0,0288</math>).</li> <li>• З огляду на безпеку та добру переносимість дози 500 мг NXL104 молодими та літніми чоловіками та жінками вищезазначені відмінності у показниках <math>C_{max}</math> та AUC не потребують жодної корекції дози.</li> <li>• Доза 500 мг NXL104 була безпечною і добре переносилася молодими та літніми чоловіками та жінками. Двадцять три з 33 респондентів (70 %) не</li> </ul>
---------------------------	--

	<p>повідомляли про ПРЛ під час дослідження. Десять респондентів (30 %) повідомили про загально 18 ПРЛ. Жодна з ПРЛ не призвела до передчасного припинення участі пацієнта в дослідженні.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• У жодного з учасників дослідження не було виявлено клінічно значущих відхилень у хімічних і гематологічних показниках чи аналізі сечі у будь-який час після введення препарату.</li><li>• Клінічно значущих змін середнього значення АТ або ЧСС, виміряних в положенні лежачи або стоячи, з плином часу не спостерігали. У кількох літніх осіб спостерігали підвищення систолічного та/або діастолічного тиску в положенні стоячи або лежачи; однак жодне з цих вимірювань не було визнано дослідником клінічно значущим. Жодна ПРЛ не була пов'язана з вимірюванням життєвих показників.</li><li>• Жодне зі спостережуваних змін або відхилень від вихідних показників ЕКГ не було визнано дослідником клінічно значущим.</li></ul>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>1A2252AE904E4A4</p> <p>(підпис)</p> <p>Тетяна Ільчен. (П. І. Б.)</p> 

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №12**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Емблавео порошок для концентрату для розчину для інфузій, 1,5 г/0,5 г
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA
3. Виробник	Пфайзер Сервіс Компані БВ, Бельгія / Pfizer Service Company BV, Belgium Хоспіра Австралія Пті Лтд Австралія / Hospira Australia Pty Ltd Australia
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> <b>ні</b> якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите тристороннє перехресне дослідження фази I із вивчення фармакокінетики та міжлікарської взаємодії препаратів цефтазидим-авібактам (раніше CAZ104) і метронідазол у разі застосування як монотерапії та комбінованої терапії в здорових добровольців; D4280C00012
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 17 лютого 2012 р. до 2 липня 2012 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Фактична: 28
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна</b> Фармакокінетика. Дослідити вплив цефтазидиму, авібактаму та метронідазолу на фармакокінетику (ФК) у разі застосування комбінації CAZ-AVI плюс метронідазол порівняно із застосуванням окремих компонентів (CAZ-AVI та метронідазолу). <b>Вторинна</b>

II. Дизайн клінічного випробування	<p>Безпека. Оцінити безпеку і переносимість CAZ-AVI та метронідазолу в разі введення у формі 2- та 1-годинної інфузії відповідно, що 8 годин.</p>
	<p>Це було відкрите рандомізоване тристороннє перехресне дослідження, метою якого було вивчити вплив цефтазидиму, авібактаму та метронідазолу на показники ФК у разі застосування комбінації CAZ-AVI плюс метронідазол порівняно із застосуванням окремих компонентів у здорових добровольців чоловічої та жіночої статі. Тривалість дослідження становила приблизно 9 тижнів, включно з подальшим спостереженням.</p> <p>В одному дослідницькому центрі було рандомізовано не менше 28 здорових добровольців, щоб забезпечити наявність 24 здорових добровольців, які піддаються оцінюванню. Уранці дня 1 візиту 2 здорові добровольці були рандомізовані до 1 з 3 послідовностей лікування в співвідношенні 1:1:1. Графік рандомізації був створений за допомогою глобальної системи рандомізації AstraZeneca (GRand).</p> <p>Група лікування А. 2-годинна інфузія препарату CAZ-AVI (2000 мг цефтазидиму та 500 мг авібактаму):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>одна інфузія вранці дня 1, що 8 годин із дня 2 до дня 3 (включно) (3 інфузії на добу) і ще одна інфузія в день 4, загалом 8 інфузій.</li> </ul> <p>Група лікування В. 1-годинна інфузія метронідазолу (500 мг):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>одна інфузія вранці дня 1, що 8 годин із дня 2 до дня 3 (включно) (3 інфузії на добу) і ще одна інфузія в день 4, загалом 8 інфузій.</li> </ul> <p>Група лікування С. 1-годинна інфузія метронідазолу (500 мг) з наступною 2-годинною інфузією CAZ-AVI (2000 мг цефтазидиму та 500 мг авібактаму):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>одна інфузія кожного досліджуваного препарату вранці дня 1, що 8 годин із дня 2 до дня 3 (включно) (3 інфузії кожного досліджуваного препарату на добу) і ще одна однократна інфузія кожного досліджуваного препарату в день 4, загалом 16 інфузій (по 8 інфузій кожного досліджуваного препарату). Між введенням метронідазолу та CAZ-AVI крапельницю промивали фізіологічним розчином.</li> </ul> <p>У межах дослідження було проведено 5 візитів. Під час візиту 1 здорові добровольці проходили скринінг на відповідність критеріям участі протягом 28 днів до візиту 2. Візити 2, 3 та 4 були візитами для проведення лікування, а в день -1 до кожного візиту здорових добровольців госпіталізували до дослідницького центру. Здорові добровольці отримували досліджуваний препарат у відповідній послідовності лікування, призначеній під час рандомізації, з дня 1 до дня 4. Усі здорові добровольці</p>

	<p>отримали загалом 8 інфузій під час періоду лікування А та періоду лікування В і загалом 16 інфузій — під час лікування С (по 8 інфузій кожного досліджуваного препарату) об'ємом 100 мл на інфузію. Здорових добровольців виписували з дослідницького центру в день 5 після останнього взяття зразка крові для оцінювання ФК. Між візитами для отримання лікування був період вимивання, який становив щонайменше 48 годин. Обстеження в межах подальшого спостереження проводили під час візиту 5, через 7–10 днів після останнього введення досліджуваного препарату під час візиту 4.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Для включення в дослідження здорові добровольці мали відповідати всім із зазначених нижче критеріїв.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Надання підписаної інформованої згоди з підписом і датою до початку будь-яких процедур, передбачених дослідженням.</li> <li>2. Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 50 років (включно) з венами, придатними для канюляції або повторної венепункції.</li> <li>3. Жінки-добровольці мали відповідати таким критеріям: мати негативний результат тесту на вагітність під час скринінгу та на момент госпіталізації до дослідницького центру, не годувати грудьми й не бути здатними до дітонародження, що підтверджувалось або хірургічною стерилізацією, або перебуванням у періоді постменопаузи, як визначено нижче: <ul style="list-style-type: none"> <li>– жінки віком до 50 років уважалися такими, що перебувають у постменопаузі, якщо в них була аменорея протягом 12 місяців або більше після припинення всіх видів екзогенної гормональної терапії, а рівень лютеїнізуючого гормону та фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) перебував у межах діапазону, властивого для постменопаузи;</li> <li>– жінки старше 50 років уважалися такими, що перебувають у постменопаузі, якщо в них спостерігалася аменорея протягом 12 місяців або більше після припинення всіх видів екзогенного гормонального лікування.</li> </ul> <p>Якщо вищезазначені критерії не були дотримані, здорова жінка-доброволець уважалася здатною до дітонародження.</p> <li>4. Чоловіки-добровольці мали бути готовими використовувати бар'єрну контрацепцію, тобто презервативи, з першого дня введення досліджуваного препарату до 3 місяців після останнього введення досліджуваного препарату.</li> <li>5. Індекс маси тіла (ІМТ) мав становити від 19 до 30 кг/м<sup>2</sup>.</li> </li></ol>


	<p>6. Добровольці мали бути здатними розуміти та готовими дотримуватися процедур, обмежень і вимог дослідження, на думку дослідника.</p> <p>Крім того, для включення в додаткове дослідження біомаркерів здорові добровольці мали відповідати зазначеному нижче критерію.</p> <p>7. Надання підписаної та датованої письмової інформованої згоди на проведення додаткового дослідження біомаркерів.</p> <p>Здорові добровольці, які відмовилися надати письмову інформовану згоду на дослідження біомаркерів, не виключалися з інших аспектів дослідження, описаних у плані клінічного дослідження (CSP), за умови надання ними письмової інформованої згоди.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Цефтазидим-авібактам, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій, 2000 мг/500 мг у флаконі для в/в інфузій.</p> <p>Метронідазол, розчин для інфузій, 500 мг/100 мл для внутрішньовенних інфузій.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Немає (окремі досліджувані лікарські засоби).
15. Супутня терапія	<p>Учасники мали утримуватися від уживання будь-яких рецептурних або нерецептурних лікарських засобів (включно з антацидами, анальгетиками, крім парацетамолу/ацетамінофену, рослинними препаратами, вітамінами та мінералами) протягом 2 тижнів до першого введення досліджуваного препарату або довше, якщо препарат має тривалий період напіввиведення, до завершення остаточного оцінювання під час візиту подальшого спостереження. Періодичне застосування парацетамолу/ацетамінофену дозволяється в разі незначного болю, зокрема головного. Однак це не має перешкоджати необхідному медикаментозному лікуванню.</p> <p>Препарати, які вважаються необхідними для безпеки та добробуту учасника, дослідник може призначати на власний розсуд.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується — це дослідження за участі здорових добровольців.
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції, результати клініко-лабораторного оцінювання, основні показники життєво важливих функцій, цифрова ЕКГ та ЕКГ у 12 відведеннях, фізикальні обстеження та випадки виведення з дослідження.
18. Статистичні методи	Наведено перелік моменту часу взяття зразків крові для дослідження ФК, а також похідні відхилення від часу взяття зразків. Наведено перелік усіх даних про залежність концентрації від часу по днях дослідження для кожного виду лікування. Фармакокінетичні змінні узагальнені за видами лікування та днями дослідження /

часом вимірювання з використанням відповідних параметрів описової статистики.

Показники середнього геометричного значення ( $\pm$  стандартне відхилення [СВ]) даних залежності концентрації від часу представлені в лінійній і напівлогарифмічній шкалах за видами лікування та днями дослідження. Індивідуальні дані залежності концентрації від часу в здорових добровольців графічно представлені на лінійній і напівлогарифмічній шкалах. Представлено індивідуальні та середньгеометричні значення AUC (день 1), AUC(0– $\tau$ ) (день 4) та  $C_{\max}$  за видами лікування.

Лікування порівнювали між досліджуваним (лікування С для CAZ-AVI + метронідазол) і референтним (лікування А для CAZ-AVI та лікування В для метронідазолу) режимами. Аналіз проводили за днями (дні 1 і 4) за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів із використанням логарифму AUC (тільки день 1), AUC(0– $\tau$ ), (тільки день 4) і  $C_{\max}$  (обидва дні 1 і 4) з оцінюванням змінних відповіді, послідовності, періоду лікування та лікування як фіксованих ефектів, а також здорових добровольців, згрупованих у межах послідовності, як випадкового ефекту. Були оцінені та представлені геометричні середні значення за методом найменших квадратів разом із 95%-ми довірчими інтервалами (ДІ), отримані за допомогою оберненого перетворення з логарифмічної шкали. Також було розраховано та представлено співвідношення геометричних середніх за методом найменших квадратів разом із 90%-ми ДІ.

Безперервні змінні безпеки узагальнені з використанням описової статистики, лікування та/або кожної запланованої точки оцінювання як у формі абсолютних значень, так і у формі зміни від вихідного рівня. Категоріальні змінні узагальнені в таблицях частоти залежно від запланованої точки оцінювання. Лабораторні показники та показники життєво важливих функцій, які відхиляються від меж нормальних діапазонів значень, позначені як високі та низькі, де це доречно. Побічні реакції (ПР) узагальнені за переважними термінами та системно-органными класами з використанням Медичного словника термінології для регуляторної діяльності (MedDRA). Узагальнено кількість здорових добровольців, у яких виникли будь-які ПР, серйозні побічні реакції (СПР), випадки припинення лікування через ПР, ПР тяжкого ступеня та ПР, які, на думку дослідника, мають причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним лікуванням.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: 28 Ч/0 Ж Середній вік ( $\pm$ СВ): 31 $\pm$ 7 років Раса (Б/Ч/інша): 22/6/0
20. Результати ефективності	Не застосовано.
21. Результати безпеки	<p>Про летальні наслідки або СПР не повідомлялося. Жоден здоровий доброволець не припинив отримувати досліджуваний препарат або брати участь у дослідженні через ПР. Найбільша кількість здорових добровольців повідомила про ПР після лікування С (15 здорових добровольців [53,6 %]). Для схем лікування А та В найбільша кількість здорових добровольців повідомляла про контактний дерматит (подразнення від липких ЕКГ-електродів, про яке повідомили 5 здорових добровольців [17,9 %] і 2 здорових добровольців [7,4 %] відповідно). Для схеми лікування С найбільша кількість здорових добровольців повідомляла про такі ПР, як головний біль (4 здорових добровольців [14,3 %]), діарею (3 здорових добровольців [10,7 %]) і контактний дерматит (подразнення від липких ЕКГ-електродів, 3 здорових добровольців [10,7 %]). У попередніх дослідженнях цефтазидиму та метронідазолу повідомлялося про діарею та головний біль. Загалом дослідники вважали, що більшість ПР не пов'язані з досліджуваними препаратами. Усі випадки діареї були визнані пов'язаними, і жоден із випадків головного болю не був визнаний дослідником пов'язаним із досліджуваним препаратом. Усі ПР були легкого ступеня тяжкості, і більшість ПР минали до кінця дослідження. Не спостерігалось жодних значущих тенденцій або змін із часом чи між курсами лікування щодо клініко-лабораторних показників (біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові й аналіз сечі), показників життєво важливих функцій (артеріальний тиск, частота пульсу, частота дихання та температура) або показників ЕКГ (зокрема, QTcF і QTcB).</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Загальні висновки дослідження</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Між CAZ-AVI та метронідазолом не спостерігається міжлікарської взаємодії.</li> <li>• Здорові добровольці чоловічої статі добре переносили метронідазол і CAZ-AVI у разі застосування у формі монотерапії або комбінованої терапії що 8 годин.</li> </ul>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>DocuSign</p> <p>14220</p> <p>(п. д.п.и.с.)</p> <p>Тетяна Іль (П. І. Б.)</p> 

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)


**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №11**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Емблавео порошок для концентрату для розчину для інфузій, 1,5 г/0,5 г
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA
3. Виробник	Пфайзер Сервіс Компані БВ, Бельгія / Pfizer Service Company BV, Belgium Хоспіра Австралія Пті Лтд Австралія / Hospira Australia Pty Ltd Australia
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите дослідження з 2 частин фази I фармакокінетики та взаємодії між лікарськими засобами CAZ104 (авібактаму і цефтазидиму) у здорових добровольців; D4280C00011
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 11 жовтня 2011 р. по 17 жовтня 2012 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Велика Британія
9. Кількість досліджуваних	Фактична: 43
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинні цілі</b> Частина А: ФК Дослідити фармакокінетику авібактаму та цефтазидиму при одноразовому та багаторазовому застосуванні після одноразового введення CAZ-AVI у дні 1 та 11 та багаторазових введень кожні 8 годин із дня 2 до дня 10. Частина Б: ФК

	<p>Дослідити вплив на фармакокінетику спільного введення CAZ-AVI порівняно з введенням окремих компонентів (цефтазидим та авібактам окремо).</p> <p><b>Вторинна ціль</b></p> <p>Безпека. Оцінити безпеку та переносимість авібактаму, цефтазидиму та CAZ-AVI при введенні у вигляді 2-годинної інфузії кожні 8 годин</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це дослідження проводили у 2 частинах (Частина А та Частина Б).</p> <p>Частина А являла собою відкрите дослідження одноразового введення, у якому було зареєстровано приблизно 16 здорових добровольців чоловічої та жіночої статі. Досліджуваний препарат вводили за допомогою інфузії протягом 2 годин у дозуванні 500 мг авібактаму та 2000 мг цефтазидиму один раз вранці в день 1 та кожні 8 годин з дня 2 до дня 10 (включно) (3 інфузії на день). Здорові добровольці отримували одну інфузію в день 11. Серійні зразки крові для оцінки ФК збирали в День 1, День 4 (після ранкової дози) і День 11, а зразки сечі для оцінки ФК збирали в День 1 і День 11.</p> <p>Частина Б являла собою відкрите, рандомізоване, 3-стороннє перехресне дослідження, у якому було зареєстровано приблизно 27 здорових добровольців чоловічої та жіночої статі. Здорових добровольців було рандомізовано у 3 групи з різними схемами застосування препарату, і всі здорові добровольці отримували всі 3 варіанти лікування (лікування А, лікування Б і лікування В). Лікування А являло собою інфузію протягом 2 годин 500 мг авібактаму, лікування Б — інфузію протягом 2 годин 2000 мг цефтазидиму, а лікування В — інфузію протягом 2 годин 500 мг авібактаму та 2000 мг цефтазидиму (CAZ-AVI). У кожному перехресному періоді лікування (Період 1, Період 2 і Період 3) здорові добровольці отримували одноразову інфузію вранці в день 1 та кожні 8 годин з дня 2 до дня 3 (включно) (3 інфузії на день). Здорові добровольці отримували одну інфузію в день 4. Серійні зразки крові та сечі для оцінки ФК збирали в день 1 і день 4 кожного періоду лікування. Періоди лікування були розділені періодом вимивання, що становили щонайменше 2 дні.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Для включення в дослідження здорові добровольці мали відповідати всім із зазначених нижче критеріїв.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Надання підписаної інформованої згоди з підписом і датою до початку будь-яких процедур, передбачених дослідженням.</li> <li>Здорові добровольці чоловічої і жіночої статі у віці від 18 до 50 років (включно) із венами, придатними для канюляції або повторної венепункції; жінки повинні були перебувати в постменопаузі або бути хірургічно</li> </ol>

	<p>стерильними. Жінки повинні були мати негативний результат тесту на вагітність під час скринінгу та на момент госпіталізації до дослідницького центру, не годувати грудьми та бути нездатними завагітніти, що підтверджувалося під час скринінгу через виконання одного з наведених нижче критеріїв.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Постменопаузальний період, що визначається як аменорея протягом щонайменше 12 місяців після припинення всіх екзогенних гормональних препаратів і рівень фолікулостимулюючого гормону в лабораторно визначеному постменопаузальному діапазоні.</li> <li>– Документальне підтвердження незворотної хірургічної стерилізації через гістеректомію, двосторонню оваріоектомію або двосторонню сальпінгоектомію, але не перев'язку маткових труб.</li> </ul> <p>3. Чоловіки мали бути готові використовувати бар'єрні засоби контрацепції, тобто презервативи, з першого дня введення досліджуваного препарату та на період до 3 місяців після останнього введення досліджуваного препарату.</p> <p>4. Індекс маси тіла (ІМТ) від 19 до 30 кг/м<sup>2</sup>.</p> <p>5. Здатні зрозуміти та готові дотримуватися процедур дослідження, обмежень і вимог, за оцінкою дослідника.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Авібактам — ліофілізат для приготування концентрату для розчину для інфузії (флакон 600 мг) для в/в інфузії.</p> <p>Цефтазидим — стерильний кристалічний порошок (флакон 2 г) для в/в інфузії.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Немає.
15. Супутня терапія	<p>У цьому дослідженні пацієнти не повинні застосовувати будь-які рецептурні або нерепетурні ліки, включаючи антациди, анальгетики, крім парацетамолу / ацетамінофену, рослинні препарати, вітаміни та мінерали протягом 2 тижнів до першого введення досліджуваного препарату або довше, якщо ліки мають тривалий період напіввиведення після останньої оцінки під час візиту для подальшого спостереження. Періодичне застосування парацетамолу/ацетамінофену дозволялося у випадку незначного болю та головного болю. Лікарські засоби, які вважалися необхідними з міркувань безпеки та добробуту пацієнта, могли бути призначені на розсуд дослідника.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовно: це було дослідження за участі здорових добровольців.
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції, клінічні лабораторні оцінки, показники життєво важливих функцій, електрокардіограма у 12 відведеннях, цифрова електрокардіограма, фізикальне обстеження та виведення з дослідження.

18. Статистичні методи	<p>Фармакокінетичні змінні були узагальнені за частинами дослідження, днем дослідження/часом вимірювання та лікуванням за допомогою відповідної описової статистики. Графіки середнього геометричного (<math>\pm</math> стандартне відхилення [СВ]) залежності концентрації в крові від часу були представлені в лінійній і напівлогарифмічній шкалах для кожної частини дослідження та варіанта лікування. Були представлені зображення індивідуальних та середніх геометричних значень АUC (день 1), АUC<sub>(0-<math>\tau</math>)</sub> (день 4) і С<sub>max</sub> за варіантами лікування в частині Б. Пошукова оцінка досягнення стаціонарного стану була виконана графічно в частині А.</p> <p>Лише для частини Б порівнювали експериментальне й референтне лікування (лікування В у порівнянні з лікуванням А для ФК параметрів авібактаму, лікування В у порівнянні з лікуванням Б для ФК параметрів цефтазидиму). Аналіз проводили по днях (дні 1 і 4) за допомогою лінійної моделі зі змішаними ефектами, використовуючи логарифм АUC (лише день 1), АUC<sub>(0-<math>\tau</math>)</sub> (лише день 4) і С<sub>max</sub> (день 1 і день 4) в якості змінних відповіді, послідовність, період і лікування як фіксовані ефекти, а добровольців у рамках послідовності як випадковий ефект. Середні геометричні значення, перетворені з логарифмічної шкали, були оцінені та представлені разом з довірчими інтервалами (ДІ) 95 %. Крім того, були оцінені та представлені співвідношення середніх геометричних значень разом із ДІ 90 % між експериментальним і контрольним варіантами лікування. Змінні безпеки були узагальнені за допомогою описової статистики.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Стать: 43 Ч/0 Ж Середній вік (<math>\pm</math> СВ): 32 <math>\pm</math> 8 років Раса (Б/Ч/інша): 28/4/11</p>
20. Результати ефективності	<p>Не застосовано: це було дослідження за участі здорових добровольців.</p>
21. Результати безпеки	<p>Не було зареєстровано летальних наслідків, серйозних побічних реакції (СПР) або випадків припинення застосування досліджуваного препарату через побічні реакції (ПР). Загалом, принаймні 1 ПР було зареєстровано в 25 здорових добровольців (58,1 %): 9 здорових добровольців (56,3 %) у Частині А та 16 здорових добровольців (59,3 %) у Частині Б. Частка здорових добровольців із щонайменше 1 ПР була аналогічною у 2 частинах. Частка здорових добровольців із щонайменше 1 ПР у Частині Б була аналогічною для 3 варіантів лікування.</p> <p>Найчастішою ПР був аномальний запах сечі. На думку дослідника усі ці випадки були легкими та пов'язаними з</p>

	<p>досліджуваним препаратом, а також вони були зареєстровані протягом 24 годин після введення досліджуваного препарату.</p> <p>Повідомляли про зміни лабораторних показників, що виходили за межі визначених критеріїв (рівень глюкози натще, лейкоцитів, лімфоцитів і нейтрофілів), але дослідник не вважав жодну з них клінічно значущою. На основі результатів моніторингу ПР, лабораторних показників, вимірювань показників життєво важливих функцій, показань паперової електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях, цифрових показань ЕКГ або результатів фізикального обстеження не виявлено проблем з безпекою.</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фармакокінетика авібактаму та цефтазидиму була подібною після одноразового та багаторазового застосування протягом 10 днів, а також не спостерігали явного накопичення авібактаму чи цефтазидиму після 10 днів багаторазового застосування в частині А.</li> <li>• Фармакокінетика авібактаму або цефтазидиму була подібною після одноразового та багаторазового застосування протягом 4 днів, а також не спостерігали явного накопичення авібактаму чи цефтазидиму після багаторазового введення протягом 4 днів в частині Б.</li> <li>• Не виявлено взаємодії між лікарськими засобами авібактам і цефтазидим.</li> <li>• Авібактам, цефтазидим і CAZ-AVI добре переносилися здоровими добровольцями при введенні за допомогою 2-годинної інфузії кожні 8 годин протягом до 9 днів.</li> <li>• Відомий профіль безпеки цефтазидиму включає транзиторне підвищення показників печінкових тестів. Спостереження за оборотним підвищенням АЛТ у цьому дослідженні не змінили співвідношення ризику та користі CAZ-AVI.</li> </ul>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p style="text-align: center;">DocuSigned by: 1A22524364</p> <p>(підпис) _____</p> <p>Тетяна Ільч. _____</p> <p>(П. І. Б.) _____</p> 

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №10**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Емблавео порошок для концентрату для розчину для інфузій, 1,5 г/0,5 г
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA
3. Виробник	Пфайзер Сервіс Компані БВ, Бельгія / Pfizer Service Company BV, Belgium Хоспіра Австралія Пті Лтд Австралія / Hospira Australia Pty Ltd Australia
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах для оцінки безпеки, переносимості та фармакокінетики препарату NXL104 <sup>1</sup> як монотерапії та в поєднанні із цефтазидимом у разі введення одноразових і повторних внутрішньовенних доз у здорових добровольців японського походження; D4280C00010
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	Із 17 лютого 2011 р. до 8 квітня 2011 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Фактична: 16
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна ціль Дослідження безпеки й переносимості NXL104 як монотерапії або в поєднанні із цефтазидимом у разі введення одноразових і повторних внутрішньовенних

<sup>1</sup> Тепер називається авібактам.

	<p>(в/в) інфузій у здорових добровольців японського походження.</p> <p>Вторинна ціль</p> <p>Дослідження фармакокінетики (ФК) препарату NXL104 як монотерапії або в комбінації із цефтазидимом.</p> <p>Дослідження впливу NXL104 як монотерапії або в поєднанні із цефтазидимом на кишкову бактеріальну флору в здорових добровольців японського походження.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>У цьому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні в паралельних групах безпеки, переносимість і профілі ФК одноразових і повторних 2-годинних в/в інфузій препаратів NXL104 та CAZ104<sup>2</sup> оцінювалися в здорових чоловіків-японців. Попри те, що це дозволено за протоколом, жодна жінка не була зарахована до дослідження.</p> <p>Усього в дослідженні було зараховано 16 здорових чоловіків-японців, і всі 16 учасників були рандомізовані до груп NXL104 (N = 6), CAZ104 (N = 7) або плацебо (N = 3). Плацебо, 500 мг NXL104 або 500 мг NXL104 і 2000 мг цефтазидиму разом (CAZ104) вводили за допомогою в/в інфузії з постійною швидкістю протягом 120 хвилин. Суб'єкти отримували одноразову дозу вранці в день 1 і день 7 після утримання від прийому їжі протягом ночі тривалістю щонайменше 10 годин, а досліджуваний лікарський засіб (ДЛЗ) вводився тричі на день (0 год, 8 год, 16 год) у дні з 3 по 6.</p> <p>Дослідження складалося з трьох візитів: скринінгового візиту, візиту в межах лікування (тобто період введення препарату) і візиту подальшого спостереження.</p> <p>Плазмова вибірка для аналізу ФК відбувалася в дні 1 та 7 перед отриманням дози та через 24 години після початку застосування (0,5, 1, 1,5, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 4, 6, 8, 12 і 24 годин), а також перед отриманням дози та через 2 і 4 години після початку ранкової інфузії в день 3 та 5.</p> <p>Безпека оцінювалася протягом усього дослідження за допомогою вимірювання життєво важливих ознак, температури тіла порожнини рота, електрокардіограм (ЕКГ), клінічних лабораторних вимірювань, фізикальних обстежень, аналізу фекальної флори та оцінки побічних реакцій (ПР).</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>До дослідження повинні були бути зараховані здорові чоловіки й жінки (не здатні до народження дітей) японського походження віком від 20 до 45 років включно. Суб'єкти були здорові, що було визначено за допомогою скринінгу медичного та хірургічного анамнезів, фізикальних обстежень, клінічних лабораторних</p>

<sup>2</sup> Поєднання NXL104 і цефтазидиму.

	показників (включаючи приховану кров у калі) та електрокардіограми. Батьки та бабусі й дідусі суб'єктів (із обох боків) повинні бути японського походження, а суб'єкти повинні бути також відповідати зазначеним далі вимогам для участі в дослідженні. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Суб'єкт народився в Японії.</li> <li>• Суб'єкт має дійсний японський паспорт.</li> <li>• Мігрував із Японії не більше ніж 5 років тому.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	NXL104, ліофілізат для приготування концентрату для приготування розчину для інфузій, флакон 1 г. Цефтазидим, стерильний кристалічний порошок для приготування розчину для інфузії, флакон 2 г.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо: сольовий розчин для інфузії плюс окремі досліджувані лікарські засоби.
15. Супутня терапія	Окрім парацетамолу / ацетамінофену жодні супутні лікарські засоби або терапія не дозволяються.
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується — це дослідження здорових добровольців.
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції Лабораторні змінні: біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові та аналіз сечі. Показники життєво важливих функцій: артеріальний тиск (у положенні лежачи та стоячи), пульс (у положенні лежачи та стоячи), температура тіла. пЕКГ/ЕКГ: інтервали RR, PR, QRS і QT. Фізикальне обстеження, зокрема вимірювання зросту та маси тіла. Кишкова бактеріальна флора
18. Статистичні методи	Описова зведена статистика була надана для безпеки та змінних ФК. Для неперервних змінних було розраховано кількість суб'єктів (n), середнє арифметичне, стандартне відхилення (SD), мінімум, медіана та максимум (геометричне середнє і коефіцієнт дисперсії також будуть розраховані для змінних ФК). Усі змінні безпеки були вказані та за можливості представлені графічно або описані зі вказанням спостережуваного значення під час кожної запланованої оцінки та відповідної зміни від початкового рівня. Для категоріальних змінних були надані частотні розподіли, зокрема значення відсотків. Графічні презентації створювалися там, де це доречно.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: 16 Ч/0 Ж Середній вік ( $\pm$ СВ): 28,8 $\pm$ 6,98 року Раса (Б/Ч/інша): 0/0/16
20. Результати ефективності	Не застосовується — це було дослідження здорових добровольців.
21. Результати безпеки	Не було ПР з летальним результатом, СПР, ПР, які призвели до виходу з дослідження, або інших значних ПР

(ЗПР) протягом періоду одноразової дози. Одна ПР ортостатичної тахікардії спостерігалася в одного суб'єкта в групі лікування препаратом NXL104 протягом періоду застосування одноразової дози в дослідженні. Реакція, яка вважалася легкою за ступенем тяжкості та була пов'язана з ДЛЗ, почалася приблизно через 8 годин після початку застосування препарату в день 1 і спонтанно минула до дня 10.

У трьох суб'єктів спостерігалася загалом вісім ПР протягом періоду застосування багаторазових доз. Усі вони вважалися легкими за ступенем тяжкості, і всі, крім однієї ПР контактного дерматиту, вважалися пов'язаними з ДЛЗ.

Два суб'єкти (33,3%), які отримували монотерапію NXL104, пережили в цілому сім ПР, зокрема збільшення трансаміназ, екстравазацію місця інфузії, тромбоз місця інфузії, біль у грудях, диспное та відчуття серцебиття. Біль у грудях не пов'язаний з аномальною ЕКГ або значними змінами життєвих ознак. Один суб'єкт (14,3%), який отримав CAZ104, мав одну ПР, а саме ортостатичну гіпотензію.

Протягом періоду застосування багаторазових доз не було зафіксовано жодного летального наслідку, СПР або ПР, що призвели б до припинення участі в дослідженні. Лише ПР підвищення рівня трансаміназ в одного суб'єкта було ідентифіковано як СПР. В одного пацієнта, рандомізованого для застосування NXL104, спостерігалася підвищення рівня трансаміназ, лужної фосфатази та загального білірубину на день 5, 7 та (або) 8 дослідження. Під час планового візиту подальшого спостереження (через 3 дні після останньої дози ДЛЗ) рівень трансаміназ у пацієнта знизився, але ще не нормалізувався. Протягом періоду підвищення показників печінкових проб суб'єкт не мав симптомів і під час дослідження не приймав жодних супутніх ліків. Усі інші результати лабораторних тестів для цього суб'єкта були в клінічно допустимих межах. Підвищення рівня трансаміназ вважалася легким за ступенем тяжкості та пов'язаним із ДЛЗ.

Підвищення рівня трансаміназ і тромбоз у місці інфузії, який спостерігався в того ж суб'єкта, не зникли до кінця дослідження, проте ступінь підвищення рівня трансаміназ суттєво зменшився. Суб'єкт був втрачений для подальшого спостереження, оскільки не повернувся до клініки для подальшого оцінювання. Усі інші ПР, які виникали у суб'єктів, спонтанно зникали до кінця дослідження.

Жодних інших клінічно значущих індивідуальних лабораторних показників біохімічного аналізу крові,

	<p>загального аналізу крові або аналізу сечі не було виявлено в жодного із суб'єктів. Середні лабораторні показники біохімічного та загального аналізів крові час від часу дещо виходили за межі референтних діапазонів, але залишалися в прийнятних межах протягом дослідження. Підвищення середніх значень АЛТ, АСТ і ГГТ спостерігалось в групі NXL104, починаючи з дня 5, і було зумовлено значеннями, виміряними в одного пацієнта. Інших відмінностей у середніх значеннях параметрів біохімічного та загального аналізів крові між групами лікування з плином часу виявлено не було.</p> <p>Зміни середніх показників життєво важливих функцій у положенні лежачи та стоячи були подібними в усіх групах лікування. У двох суб'єктів (один суб'єкт у групі лікування NXL104 і один суб'єкт у групі лікування CAZ104) виникло загалом три ПР, пов'язані із життєво важливими показниками, включаючи ортостатичну тахікардію, відчуття серцебиття та ортостатичну гіпотензію. Усі реакції вважалися легкими за ступенем тяжкості і спонтанно вирішилися до кінця дослідження.</p> <p>У жодного із суб'єктів не було клінічно значущих відхилень у даних ЕКГ у стані спокою в будь-який момент часу. ПР, пов'язаних з вимірюванням ЕКГ, не було. Узагальнена середня зміна від вихідних значень для параметрів ЕКГ (RR, PR, QRS, QT і QTcF) показала порівнянні значення для всіх методів лікування. Клінічно значущих змін із часом не спостерігалось. Жоден із суб'єктів не мав QTcF більше 450 мс або зміни від базового рівня &gt; 30 мс.</p> <p>Клінічно значущих відхилень результатів фізикального обстеження не виявлено.</p> <p>Не було виявлено клінічно значущих тенденцій для середніх показників логарифмічного відношення для аеробної та анаеробної бактеріальної флори для NXL104.</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Загалом, препарат NXL104 як монотерапія та в поєднанні із цефтазидимом добре переносився в досліджуваних дозах у випадках одноразового та багаторазового введення здоровим чоловікам-японцям.</li> <li>• Після обох методів лікування не було виявлено жодних СПР, клінічно значущих відхилень показників ЕКГ або результатів фізикального обстеження.</li> <li>• У кількох окремих суб'єктів показники життєво важливих функцій і параметрів функції печінки заслуговували на увагу, але не викликали занепокоєння з приводу безпеки. В інших випадках показники життєво важливих функцій і клінічні лабораторні показники не були клінічно значущими.</li> </ul>

- ФК препарату NXL104 не змінювалася в разі застосування в супроводі цефтазидиму як одноразової дози, так і багаторазових добових доз.
- Фармакокінетика цефтазидиму була порівнянною після одноразового та багаторазового застосування в супроводі NXL104.
- Після внутрішньовенного введення  $C_{max}$  NXL104 і цефтазидиму досягалися наприкінці інфузії, після чого концентрації в плазмі знижувалися за мультиекспоненціальним законом.
- Період напіввиведення NXL104, визначений до передбачуваного інтервалу введення NXL104 у клінічній практиці (8 годин), становив приблизно 1,4 години після одноразового або багаторазового застосування.
- Після багаторазового повторного введення препарату CAZ104 не спостерігалось накопичення концентрацій у плазмі крові для NXL104 або цефтазидиму.
- Більшість NXL104 (у середньому: від 73,2 % до 86,5 %) і цефтазидиму (у середньому: 103 %) виводилася без змін із сечею протягом 24 годин після одноразового введення NXL104 як монотерапії або в поєднанні із цефтазидимом у день 1.
- Не було клінічно значущих результатів аналізу кишкової флори або змін цих результатах після обох методів лікування.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Signed by:  
 1A2252AF904E4A47  
 ДОКУМЕНТІВ  
 Тетяна Ільч  
 (П. І. Б.)



Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №9**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Емблавео порошок для концентрату для розчину для інфузій, 1,5 г/0,5 г
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA
3. Виробник	Пфайзер Сервіс Компані БВ, Бельгія / Pfizer Service Company BV, Belgium Хоспіра Австралія Пті Лтд Австралія / Hospira Australia Pty Ltd Australia
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите 2-частинне 3-когортне одноцентрове дослідження фази I для оцінки концентрації цефтазидиму та авібактаму в бронхоальвеолярній рідині та плазмі крові з використанням щонайменше двох різних режимів дозування у здорових добровольців; D4280C00009
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 5 вересня 2011 р. по 27 липня 2012 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Велика Британія
9. Кількість досліджуваних	Частина 1: N = 2 Частина 2: Разом N = 43
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні цілі Первинною метою цього дослідження було вимірювання та порівняння концентрації цефтазидиму та авібактаму в бронхоальвеолярній рідині (БАР) та плазмі крові після застосування щонайменше 2 різних режимів дозування у здорових добровольців. Вторинна ціль

11. Дизайн клінічного випробування	<p>Вторинною метою цього дослідження було оцінити безпеку і переносимість цефтазидиму та авібактаму під час уведення кожні 8 годин протягом 3 днів через 2-годинну інфузію (когорти А та В) або 4-годинну інфузію (додаткова когорта С).</p> <p>Це було відкрите 3-когортне одноцентрове дослідження фази I, призначене для оцінки концентрації CAZ-AVI (ДЛЗ) у БАР і плазмі крові після застосування щонайменше 2 різних режимів дозування в здорових добровольців.</p> <p>Дослідження проводилось у 2 частинах, як зазначено далі.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частина 1 (пілотна частина) була виконана до основної частини дослідження (частина 2). Ця пілотна частина дослідження була проведена для того, щоб перевірити оптимальне виконання процедур та отримання задовільних зразків.</li> <li>• Частина 2 була виконана після цього з введенням ДЛЗ.</li> </ul> <p>У першій частині дослідження взяли участь 2 суб'єкти, у другій — 43 суб'єкти.</p> <p><u>Частина 1</u></p> <p>Загалом до цієї частини дослідження було включено 2 суб'єкти. Дні дослідження та процедури зазначені далі.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Скринінг</u>: процедури були виконані відповідно до звичайного скринінгового візиту для частини 2.</li> <li>• <u>День -1</u>: здорових добровольців було госпіталізовано в дослідницький центр. Процедури передбачали проведення лабораторних аналізів на безпечність (кров, зокрема коагуляція та сечовина), а також вимірювання життєво важливих показників (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, температура, частота дихання та пульсоксиметрія).</li> <li>• <u>День 1</u>: процедури передбачали вимірювання життєво важливих показників із подальшою бронхоскопією з бронхоальвеолярним лаважем (БАЛ), яку проводили одноразово кожному суб'єкту в один із таких часових проміжків: 2, 4, 6 і 8 годин.</li> <li>• <u>Подальше спостереження</u>: процедури виконувалися відповідно до частини 2, основної частини дослідження.</li> </ul> <p><u>Частина 2</u></p> <p>Загалом було рандомізовано 43 здорових чоловіків для отримання:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• або цефтазидим 2000 мг + авібактам 500 мг внутрішньовенно (в/в) протягом 2 годин — <b>когорта А</b> (22 суб'єкти);</li> <li>• або цефтазидим 3000 мг + авібактам 1000 мг внутрішньовенно (в/в) протягом 2 годин — <b>когорта В</b> (21 суб'єкт).</li> </ul> <p>В обох цих когортах бронхоскопію з БАЛ проводили одноразово кожному суб'єкту після введення останньої дози від початку інфузії в один із таких часових проміжків: 2, 4, 6 і 8 годин.</p> <p>У кожній часовій точці БАЛ було приблизно 5 суб'єктів.</p>
------------------------------------	---

Додаткова когорта С. До цієї когорти мали відібрати 20 здорових добровольців. Кожен суб'єкт отримував 2000 мг цефтазидиму + 500 мг авібактаму або 3000 мг цефтазидиму + 1000 мг авібактаму, інфузійно протягом 4 годин, залежно від рішення, ухваленого після когорт А і В. Бронхоскопію з БАЛ проводили один раз кожному суб'єкту. Після застосування останньої дози БАЛ мав бути проведений в один із таких часових проміжків: 4 години, 6 годин, 8 годин і 12 годин. На основі достатнього проникнення в БАР за даними перших двох когорт було вирішено не продовжувати роботу з додатковою когортою С.

В обох когортах А і В учасники отримували по 1 дозі ДЗЛ кожні 8 годин протягом 3 днів (загалом 9 доз). Обсяг інфузії зберігався на рівні 100 мл. Часові точки БАЛ розраховували від початку інфузії. Через час, необхідний для підготовки до цих процедур, суб'єкти не були рандомізовані. Зразки плазми відбирали перед введенням препарату та через 1, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 16 і 24 години від початку останньої інфузії.

Повна лабораторна оцінка безпеки передбачала серологічний аналіз (виконується лише під час скринінгового візиту), біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові, коагулограму та аналіз сечі. Скорочені лабораторні оцінки безпеки передбачали лише біохімічний аналіз крові (аланінамінотрансфераза [АЛТ], аспартатамінотрансфераза [АСТ], рівень загального білірубіну [ТВЛ], гемоглобін, кількість лейкоцитів і диференціальний підрахунок лейкоцитів). Зразки крові відбирали для проведення повної лабораторної оцінки безпеки під час скринінгу, у день -1 (за винятком тесту на тиреотропний гормон [ТТГ]), у разі виписки в день 5 (за винятком ТТГ і коагулограми) і подальшого спостереження; а для скороченої лабораторної оцінки безпеки — у дні 3 і 4.

Повне фізикальне обстеження проводилося під час скринінгу та подальшого спостереження, а коротке фізикальне обстеження проводилося в день -1 та під час виписки. Життєво важливі показники вимірювали під час скринінгу, у день -1, перед введенням дози в день 1, а також кожні 24 години після цього до виписки й під час подальшого спостереження. Життєві показники вимірювали перед БАЛ в день 4.

Електрокардіограму (ЕКГ) проводили під час скринінгу, у дні -1, 2, 4 (до БАЛ), день 5 (під час виписки) і під час подальшого спостереження. Для кожної дози ДЛЗ проводили додаткову паперову ЕКГ. Паперова ЕКГ була виконана в такі часові точки: за 30 хвилин до початку першої інфузії, а також через 1, 2, 3 і 6 годин після початку першої інфузії. Телеметрія проводилася для кожного здорового добровольця від 1 години до 24 годин після першої інфузії (від 0 до 24 годин); якщо виникали будь-які сумніви щодо безпеки, телеметрію

	<p>продовжували. Період телеметрії міг бути продовжений до 48 годин після першої інфузії, якщо дослідник вважав це необхідним. Дослідження функції легень проводили під час скринінгу, а також до та після бронхоскопії в межах процедури бронхоскопії.</p> <p>Частина 2 дослідження складалася з 3 візитів, зазначених далі.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Візит 1 (скринінг, дні -28 до -2):</u> відбувався за 28 днів до зарахування до дослідницького центру (день -1). Скринінгові процедури проводилися тільки для тих суб'єктів, які підписали ФІЗ для участі в дослідженні.</li> <li>• <u>Візит 2 (передбачає введення дози досліджуваного препарату; дні від -1 до 5):</u> суб'єкти залишалися пацієнтами дослідницького центру й отримували інфузію ДЛЗ кожні 8 годин протягом 3 днів (загалом 9 доз). Бронхоскопію з БАЛ проводили одноразово кожному суб'єкту після введення останньої дози від початку інфузії в один з таких часових проміжків: 2, 4, 6 і 8 годин. У кожній часовій точці БАЛ було приблизно 5 суб'єктів.</li> <li>• <u>Візит 3 (подальше спостереження):</u> суб'єкти повернулися до дослідницького центру для візиту подальшого спостереження через 7–10 днів після останньої дози ДЛЗ.</li> </ul>
12. Основні критерії включення	<p>Для включення в дослідження суб'єкти відповідали всім із зазначених нижче критеріїв.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Надання підписаної інформованої згоди з підписом і датою до початку будь-яких процедур, передбачених дослідженням.</li> <li>2. Здорові чоловіки й жінки у віці від 18 до 50 років із венами, придатними для канюляції або повторної венепункції; жінки повинні були перебувати в постменопаузі або бути хірургічно стерильними. Жінки повинні були мати негативний результат тесту на вагітність під час скринінгу та на момент зарахування до дослідницького центру, не годувати та бути нездатними завагітніти, що підтверджено під час скринінгу через виконання одного з наведених нижче критеріїв. <ul style="list-style-type: none"> <li>– Постменопаузальний період, що визначається як аменорея протягом щонайменше 12 місяців після припинення всіх екзогенних гормональних препаратів і з рівнем фолікулостимулюючого гормону в лабораторно визначеному постменопаузальному діапазоні.</li> <li>– Документальне підтвердження незворотної хірургічної стерилізації через гістеректомію, двосторонню оваріоектомію або двосторонню сальпінгоектомію, але не перев'язку маткових труб.</li> </ul> </li> <li>3. Чоловіки повинні були бути готові використовувати бар'єрну контрацепцію, тобто презервативи, від</li> </ol>

	<p>початку застосування до 3 місяців після застосування ДЛЗ.</p> <p>4. Індекс маси тіла (ІМТ) від 19 до 30 кг/м<sup>2</sup>.</p> <p>5. За судженням дослідника всі суб'єкти повинні були розуміти та бути готовими дотримуватися процедур, обмежень і вимог дослідження.</p> <p>Критерії виключення див. у Звіті про клінічне дослідження (ЗКД).</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Цефтазидим: стерильний кристалічний порошок для інфузії, флакон 2 г.</p> <p>Авібактам: ліофілізат для приготування концентрату для приготування розчину для інфузій, флакон 600 мг.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Немає.
15. Супутня терапія	<p>У цьому дослідженні не допускалося застосування будь-яких рецептурних або нерепечтурних ліків, включаючи антациди, анальгетики, крім парацетамолу / ацетамінофену, рослинні препарати, вітаміни та мінерали протягом 2 тижнів до першого введення ДЛЗ або довше, якщо ліки мають тривалий період напіввиведення. Періодичне застосування парацетамолу або ацетамінофену дозволялося у випадку незначного болю та головного болю. Здорові добровольці також могли застосовувати будь-яку місцеву анестезію або заспокійливе, яке призначалося для процедури БАЛ.</p> <p>Інші лікарські засоби, які вважалися необхідними з міркувань безпеки та добробуту суб'єкта, могли бути призначені на розсуд дослідника.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується — дослідження здорових добровольців.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Побічні реакції, результати фізикального обстеження, клінічні лабораторні дослідження (біохімія, загальний аналіз крові, коагулограма та аналіз сечі), вимірювання показників життєдіяльності (пульс та артеріальний тиск), електрокардіограма (ЕКГ), а також додаткова паперова ЕКГ з телеметрією.</p>
18. Статистичні методи	<p><u>Фармакокінетика</u></p> <p>Змінні ФК (концентрації цефтазидиму та авібактаму в плазмі та БАР, а також параметри ФК у плазмі) і співвідношення концентрації в БАР до концентрації в плазмі для цефтазидиму та авібактаму були узагальнені за допомогою відповідної описової статистики.</p> <p>Графіки залежності концентрації від часу в плазмі крові (середнього геометричного (СВ)) були представлені в лінійній і напівлогарифмічній шкалах для кожної досліджуваної когорти. Зведені профілі залежності концентрації від часу в БАР (медіана концентрації в кожній запланованій точці часу) та індивідуальні дані також були представлені в лінійній та напівлогарифмічній шкалах. Індивідуальні дані залежності</p>

	<p>концентрації від часу в здорових добровольців були графічно представлені у лінійній та напівлогарифмічній шкалах.</p> <p><u>Безпека</u></p> <p>Безперервні змінні (тобто результати загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, функція щитовидної залози та життєво важливі показники) були узагальнені за допомогою описової статистики (n, середнє значення, СВ, мінімум, медіана та максимум) для кожної когорти та кожної запланованої точки оцінки, як у вигляді абсолютного значення, так і у вигляді зміни від вихідного рівня. Категоріальні змінні (тобто аналіз сечі) були узагальнені в таблицях частот (частота й частка) за когортами та запланованими точками оцінки.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p><b>Частина 1</b>                  Стать: 2 Ч/0 Ж                  Середній вік (<math>\pm</math> СВ): 25 <math>\pm</math> 3 роки.                  Раса (Б/Ч/інша): 2/0/0</p> <p><b>Частина 2</b>                  Когорта А:                  Стать: 22 Ч/0 Ж                  Середній вік (<math>\pm</math> СВ): 30 <math>\pm</math> 8 років.                  Раса (Б/Ч/інша): 17/3/2</p> <p>Когорта В:                  Стать: 21 Ч/0 Ж                  Середній вік (<math>\pm</math> СВ): 33 <math>\pm</math> 9 років.                  Раса (Б/Ч/інша): 19/1/1</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Не застосовно.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Під час дослідження не було зареєстровано жодного летального наслідку, СПР або тяжкої ПР, і жоден із пацієнтів не припинив застосування ДЛЗ через ПР.</li> <li>• Кількість здорових добровольців з принаймні однією ПР була однаковою (15 [68,2 %] суб'єктів) у когорті А та (12 [57,1 %] суб'єктів) у когорті В.</li> <li>• Це дослідження показало, що як 2000 мг цефтазидиму + 500 мг авібактаму у вигляді 2-годинної інфузії і 3000 мг цефтазидиму + 1000 мг авібактаму у вигляді 2-годинної інфузії добре переносяться в здорових суб'єктів.</li> </ul> <p>Відомий профіль безпеки цефтазидиму включає транзиторне підвищення показників печінкових тестів. Спостереження за підвищеними показниками функції печінки в цьому дослідженні не змінює профіль ризику-користі CAZ-AVI, оскільки вони не були клінічно значущими.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Загальні концентрації цефтазидиму та авібактаму в БАР виявилися пропорційно нижчими, ніж загальні концентрації цефтазидиму та авібактаму в плазмі</li> </ul>

крові. Графічне порівняння профілей залежності концентрації від часу вказує на те, що закономірності елімінації були подібними для загальних концентрацій у БАР та плазмі для цефтазидиму та авібактаму.

- Значення  $C_{max}$  та  $AUC_t$  цефтазидиму, виходячи із загальної концентрації препарату, у БАР становили приблизно від 23 % до 26 % та від 31 % до 32 % від плазмових  $C_{max}$  та  $AUC_t$  відповідно. Значення  $C_{max}$  та  $AUC_t$  авібактаму, виходячи із загальної концентрації препарату, у БАР становили приблизно від 28 % до 35 % і від 32 % до 35 % від плазмових  $C_{max}$  та  $AUC_t$  відповідно.
- Це дослідження показало, що як 2000 мг цефтазидиму + 500 мг авібактаму у вигляді 2-годинної інфузії, так і 3000 мг цефтазидиму + 1000 мг авібактаму у вигляді 2-годинної інфузії добре переносяться в здорових добровольців. Частота СПР була подібною в обох когортах А і В.

Відомий профіль безпеки цефтазидиму включає транзиторне підвищення показників печінкових тестів. Спостережуване підвищення показників функції печінки в цьому дослідженні не змінює профіль ризику-користі CAZ-AVI, оскільки воно узгоджувалося з попередніми спостереженнями та не було клінічно значущим.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Тетяна Ільч

(П. І. Б.)



Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №8**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Емблавео порошок для концентрату для розчину для інфузій, 1,5 г/0,5 г
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA
3. Виробник	Пфайзер Сервіс Компані БВ, Бельгія / Pfizer Service Company BV, Belgium Хоспіра Австралія Пті Лтд Австралія / Hospira Australia Pty Ltd Australia
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите дослідження одноразової дози у здорових добровольців чоловічої статі з метою оцінки визначення балансу мас, метаболічного профілю та ідентифікації метаболітів [ <sup>14</sup> C]AVI (раніше відомого як [ <sup>14</sup> C]NXL104); D4280C00008
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 17 жовтня 2011 р. до 10 листопада 2011 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Велика Британія
9. Кількість досліджуваних	Фактична: 6
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинні Визначити баланс мас після одноразової внутрішньовенної дози [ <sup>14</sup> C]AVI. Визначити шляхи метаболізму та виведення [ <sup>14</sup> C]AVI. Оцінити розподіл загальної радіоактивності в цільній крові та плазмі крові. Визначити виведення радіоактивності із сечею та фекаліями.

11. Дизайн клінічного випробування	<p>Вторинні</p> <p>Оцінити фармакокінетику [<math>^{14}\text{C}</math>]AVI після в/в введення. Ідентифікувати й охарактеризувати метаболіти [<math>^{14}\text{C}</math>]AVI в плазмі крові, цільній крові, сечі та фекаліях.</p> <p>Надати додаткову інформацію про безпеку і переносимість AVI.</p> <p>Це було відкрите нерандомізоване одноцентрове дослідження одноразової дози за участю 6 здорових добровольців чоловічої статі, метою якого було оцінити визначення балансу мас, фармакокінетику, профіль метаболітів та їх ідентифікацію після в/в інфузійного введення 500 мг [<math>^{14}\text{C}</math>]AVI.</p> <p>Усі здорові добровольці отримували одноразову в/в інфузію, що містила приблизно 500 мг AVI у приблизно 100 мл фізіологічного розчину протягом приблизно 60 хвилин і цільову дозу радіоактивності не більше 300 мкКі (11,1 МБк) [<math>^{14}\text{C}</math>]AVI натщесерце. Цю дозу радіоактивності було обрано, щоб мінімізувати дозу опромінення, водночас забезпечуючи достатній вміст [<math>^{14}\text{C}</math>] у крові, плазмі крові, сечі та фекаліях для кількісного визначення матеріалу, пов'язаного зі сполукою.</p> <p>Для оцінки переносимості в/в введення першому добровольцю дозу вводили щонайменше за 30 хв до введення дози другому добровольцю. Усі подальші дози вводили з інтервалом щонайменше 15 хв.</p> <p>Здорових добровольців запрошували на скринінг, який проводився за <math>\leq 21</math> день до візиту 2. Під час візиту 2 добровольців госпіталізували до клінічного відділення вранці за день до введення дози препарату (день 1), де вони мали залишатися протягом щонайменше 7 днів (168 годин) після введення дози. Для всіх добровольців кумулятивний показник балансу мас <math>&gt; 90\%</math> був досягнутий через 72 години після введення дози; тому всім добровольцям було дозволено залишити клінічне відділення через 96 годин після введення дози. Добровольці могли залишатися в клінічному відділенні протягом максимум 10 днів після введення дози.</p> <p>Через 5–7 днів після виписки кваліфікована медсестра або лікар здійснювали контрольний телефонний дзвінок, щоб переконатися в гарному самопочутті добровольців.</p>
12. Основні критерії включення	<p>Для включення в дослідження здорові добровольці мали відповідати всім із зазначених нижче критеріїв.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Добровольці, які надали інформовану згоду до початку будь-яких процедур, передбачених дослідженням.</li> <li>2. Здорові добровольці чоловічої статі віком від 30 до 65 років включно.</li> </ol>

	<p>3. Добровольці, які були готові використовувати належний метод контрацепції з дня введення дози до 3 місяців після введення дози досліджуваного препарату (ДП).</p> <p>4. Добровольці з індексом маси тіла (ІМТ) від 18 до 32 кг/м<sup>2</sup> включно та масою тіла не менше 50 кг і не більше 100 кг.</p> <p>5. Добровольці, в яких під час скринінгового візиту за оцінкою дослідника були клінічно нормальні результати фізикального обстеження та лабораторних аналізів, включно з негативними результатами тестів на зловживання наркотичними засобами, алкоголем, дихальним тестом на оксид вуглецю та негативними результатами тестів на поверхневий антиген вірусу гепатиту В, антитіла до вірусу гепатиту С та антитіла до вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ).</p> <p>6. Добровольці, які мали принаймні одну дефекацію на добу.</p> <p>7. Добровольці, які бажали та могли підтримувати комунікацію та брати участь у всьому дослідженні.</p> <p>Критерії виключення див. у Звіті про клінічне дослідження (ЗКД).</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	[ <sup>14</sup> C]AVI: досліджуваним препаратом був AVI у дозі 500 мг, що містила не більше 300 мкКі (11,1 МБк) [ <sup>14</sup> C], який вводили шляхом в/в інфузії.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовано.
15. Супутня терапія	За винятком парацетамолу (до 4 г на добу), не дозволялося застосовувати жодних супутніх лікарських засобів або проводити жодну терапію. Інші лікарські засоби, які вважалися необхідними з міркувань безпеки та добробуту добровольця, могли бути призначені на розсуд дослідника.
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовано.
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, основні показники життєдіяльності, ЕКГ, фізикальні обстеження.
18. Статистичні методи	Формального статистичного аналізу для цього дослідження не проводилося. Загалом, категоріальні дані були представлені з використанням кількісних і відсоткових показників, тоді як безперервні змінні були представлені з використанням середнього значення, медіани, стандартного відхилення (СВ), мінімуму, максимуму та кількості добровольців, за якими велося спостереження (n).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: 6 чоловіків (100 %) Середній вік ± СВ: 48,0 ± 10,6 року Раса (Б/Ч/інша): 5/0/1
20. Результати ефективності	Не застосовано.
21. Результати безпеки	Під час дослідження була зареєстрована одна легка, не пов'язана з лікуванням, побічна реакція (ПР), — головний біль. Клінічно значущих відхилень результатів клініко-

22. Висновок (заключення)	<p>лабораторних аналізів, оцінки основних показників життєдіяльності, реєстрації ЕКГ або фізикальних обстежень виявлено не було.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• У середньому 97,22 % (діапазон від 95,57 % до 98,26 %) введеної радіоактивності виводилося під час дослідження, з яких 97,02 % (діапазон від 95,34 % до 98,08 %) із сечею і 0,20 % (діапазон від 0,17 % до 0,23 %) із фекаліями. Понад 95 % введеної радіоактивності виводилося з сечею протягом 12 годин після введення.</li> <li>• Дані щодо концентрації AVI у плазмі крові та загальної радіоактивності залежно від часу відповідали 1-годинній в/в інфузії [<sup>14</sup>C]AVI та узгоджувалися з даними, представленими в брошурі дослідника.</li> <li>• У середньому 84,89 % (діапазон від 66,63 % до 101,28 %) введеного AVI було виведено із сечею під час дослідження, причому понад 50 % було виведено протягом 2 годин після початку інфузії. Нирковий кліренс становив у середньому 9479 мл/год (еквівалентно 158 мл/хв), перевищуючи швидкість клубочкової фільтрації, що свідчить про активну канальцеву секрецію.</li> <li>• Об'єм розподілу AVI у плазмі крові був порівняно низьким — 21200 мл, а середнє арифметичне значення <math>t_{1/2}</math> становило 2,778 години.</li> <li>• Середні геометричні концентрації AVI та загальної радіоактивності в плазмі крові були подібними до таких через 8 годин після початку інфузії (співвідношення середніх геометричних значень становило 1,149 через 8 годин), що свідчить про дуже обмежений внесок метаболітів або продуктів розпаду <i>in vivo</i>, та узгоджується з високою часткою загальної радіоактивності сечі, зумовленої AVI.</li> <li>• Середні геометричні концентрації загальної радіоактивності в плазмі та цільній крові були подібними до 6 годин після початку інфузії (співвідношення середніх геометричних значень становило 1,204 через 6 годин), що свідчить про обмежене зв'язування загальної радіоактивності з клітинними компонентами цільної крові протягом перших 6 годин, хоча через 8 годин це співвідношення зменшилося (середнє геометричне співвідношення становило 0,3173 через 24 години після початку інфузії).</li> </ul> <p>Під час дослідження була зареєстрована одна легка, не пов'язана з лікуванням, побічна реакція (ПР), — головний біль. Клінічно значущих відхилень результатів клініко-</p>
---------------------------	--

	лабораторних аналізів, оцінки основних показників життєдіяльності, реєстрації ЕКГ або фізикальних обстежень виявлено не було. Signed by: DocuSigned by:
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	 (підпис) 7A2252AF904E3A4... Тетяна Іль (П. І. Б.)



Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

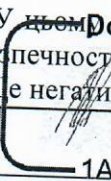
**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №7**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Емблавео порошок для концентрату для розчину для інфузій, 1,5 г/0,5 г
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA
3. Виробник	Пфайзер Сервіс Компані БВ, Бельгія / Pfizer Service Company BV, Belgium Хоспіра Австралія Пті Лтд Австралія / Hospira Australia Pty Ltd Australia
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> <b>ні</b> <b>якщо ні</b> , обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Одноцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване перехресне дослідження фази I з 4 послідовностями для вивчення впливу на інтервал QT/QTc одноразової внутрішньовенної дози цефтазидиму NXL104 (3000/2000 мг) або цеftarоліну фосамілу NXL104 (1500/2000 мг) порівняно з плацебо, з використанням моксифлоксацину (Авелокс®) у відкритому режимі в якості позитивного контролю у здорових учасників чоловічої статі; D4280C00007
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 11 лютого 2011 р. до 24 травня 2011 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Фактична: 51
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна</b>

	<p>Дослідити вплив супратерапевтичних доз цефтазидиму NXL104 (CAZ104) або цефтароліну фосамілу NXL104 (CXL104) на інтервал QT.</p> <p><b>Вторинні</b></p> <p>Дослідити вплив CAZ104 та CXL104 на додаткові показники ЕКГ.</p> <p>Оцінити ФК NXL104, цефтароліну, цефтазидиму та моксифлоксацину.</p> <p>Оцінити безпечність і переносимість CAZ104 та CXL104.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване перехресне дослідження з 4 періодами за участю 51 здорового добровольця чоловічої статі, в якому оцінювали одноразові введені дози CAZ104 (NXL104 2000 мг/цефтазидиму 3000 мг) та CXL104 (NXL104 2000 мг/цефтароліну фосамілу 1500 мг) порівняно з плацебо та одноразовою пероральною дозою моксифлоксацину 400 мг у відкритому режимі в якості позитивного контролю. Дослідження складалося з 6 візитів, загальна тривалість становила приблизно 9 тижнів. Кожного прийнятного учасника рандомізували до 1 з 4 послідовностей лікування вранці дня 1 кожного візиту лікування (візити 2–5) за перехресним принципом із використанням дизайну Вільяма (наприклад, використовуючи послідовності ABDC, BCAD, CDBA та DACB).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Лікування А: CXL104 ([2000 мг NXL104 + 1500 мг цефтароліну] [в/в])</li> <li>• Лікування В: CAZ104 ([2000 мг NXL104 + 3000 мг цефтазидиму] [в/в])</li> <li>• Лікування С: 400 мг моксифлоксацину (1 таблетка для перорального прийому)</li> <li>• Лікування D: інфузія плацебо (фізіологічний розчин [в/в])</li> </ul> <p>Між кожним лікуванням був період вимивання щонайменше 3 дні від останнього введення до наступного (від дози до дози).</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Надання підписаної інформованої згоди до початку будь-яких процедур, передбачених дослідженням.</li> <li>2. Здорові чоловіки віком від 18 до 45 років (включно) з венами, придатними для канюляції або повторної венепункції.</li> <li>3. Індекс маси тіла (ІМТ) від 19 до 30 кг/м<sup>2</sup> та маса тіла від 60 до 100 кг.</li> <li>4. Особи, які не палять, або які палили в минулому, але припинили (або перестали використовувати інші нікотиновмісні продукти) більш ніж за 3 місяці до початку дослідження.</li> </ol>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>NXL104, ліофілізат для приготування концентрату для приготування розчину для інфузій, флакон 1 г Цефтазидим, стерильний кристалічний порошок, 2 г Цефтаролін фосаміл,</p>

	порошок для приготування концентрату для приготування розчину для інфузій, флакон 600 мг. Усі препарати вводяться шляхом внутрішньовенної інфузії.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Моксифлоксацин (Авелокс <sup>®</sup> ), таблетки для перорального прийому 400 мг. Плацебо вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії
15. Супутня терапія	Окрім парацетамолу/ацетамінофену жодні супутні лікарські засоби або терапія не дозволяються. Інші лікарські засоби, які вважаються необхідними для безпеки та добробуту добровольця, можуть бути призначені на розсуд дослідника та зареєстровані у відповідних розділах індивідуальної реєстраційної карти (ІРК).
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовується
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні реакції, лабораторні аналізи, основні показники життєдіяльності, електрокардіограма та фізикальне обстеження
18. Статистичні методи	Цифрові показники електрокардіограми (частота серцевих скорочень, RR, PR, QRS, QT, QTcF та QTcB) були зазначені та узагальнені за групами лікування з використанням відповідних описових статистичних даних. Аналіз QTcF та QTcB проводився з використанням моделі коваріаційного аналізу з повторними вимірюваннями з фіксованими ефектами: період, лікування, час, взаємодія між періодом та часом, а також взаємодія між лікуванням та часом, із вихідним значенням (перед введенням дози з кожного періоду) QTcF в якості коваріати. Учасник був випадковим ефектом. Для опису взаємозв'язку між часовими точками використовувалася авторегресивна кореляційна структура. Різниця середніх значень за методом найменших квадратів між CAZ104 і плацебо та CXL104 і плацебо для QTcF та QTcB, разом із відповідними двосторонніми 90 % довірчими інтервалами, на основі терміну взаємодії лікування за часом, були зафіксовані у часових точках відбору проб після прийому дози. Для оцінки ефекту лікування верхні межі цих двосторонніх 90 % довірчих інтервалів (ДІ) порівнювали з граничним значенням 10 мс. Аналіз чутливості методу порівнював лікування моксифлоксацином та плацебо, використовуючи вищезазначену модель аналізу, враховуючи середні значення QTcF/QTcB у всіх часових точках від 1 до 4 годин включно. Нижню межу двостороннього 90 % ДІ для оціненого ефекту лікування порівнювали з пороговим значенням 5 мс. Фармакокінетичні показники (концентрації NXL104, цефтароліну, проліків цефтароліну фосамілу, метаболіту цефтароліну M-1, цефтазидиму та моксифлоксацину в плазмі крові, а також фармакокінетичні параметри) були узагальнені з використанням відповідних описових статистичних даних.

	Аналізи даних з безпечності та переносимості були узагальнені описово, включаючи таблиці, переліки та графіки, за необхідності.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: 51 Ч/0 Ж Середній вік ( $\pm$ СВ): $28,2 \pm 7,7$ року Раса (Б/Ч/інша): 28/22/1
20. Результати ефективності	Не застосовано.
21. Результати безпеки	<p>У дослідженні не було зареєстровано летальних випадків, інших серйозних побічних реакцій (СПР) або будь-яких інших значущих побічних реакцій, тоді як 4 учасники припинили застосування досліджуваного препарату через побічні реакції. Найчастіше повідомляли про таку побічну реакцію (ПР), як нудота системно-органного класу «Розлади з боку шлунково-кишкового тракту». Більшість цих реакцій були зареєстровані після лікування CXL104. Більшість ПР вважалися легкими та причинно пов'язаними з досліджуваним препаратом після лікування CXL104 та CAZ104, і включали диспепсію, нудоту, блювання, кропив'янку, позиви до блювання, біль у місці введення катетера, озноб, зниження апетиту, головний біль, дизурію, свербіж, еритематозний висип та сверблячий висип. Помірні реакції включали нудоту, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові, зубний біль та кропив'янку, всі після лікування CXL104, та кропив'янку після лікування CAZ104.</p> <p>На підставі зареєстрованих ПР, лабораторних аналізів, основних показників життєдіяльності, ЕКГ та фізикальних обстежень не було виявлено жодних проблем з безпечністю.</p>
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Одноразова внутрішньовенна доза NXL104 2000 мг/цефтароліну фосамілу 1500 мг не подовжує інтервал QTcF більше ніж на 10 мс (найбільша верхня межа 90 % для скоригованої за плацебо середньої зміни від вихідного рівня становила 5,5 мс).</li> <li>• Одноразова внутрішньовенна доза NXL104 2000 мг/цефтазидиму 3000 мг не подовжує інтервал QTcF більше ніж на 10 мс (найбільша верхня межа 90 % для скоригованої за плацебо середньої зміни від вихідного рівня становила 5,9 мс).</li> <li>• Нижня межа двостороннього 90 % довірчого інтервалу для середнього значення <math>\Delta\Delta</math>QTcF у проміжку від 1 до 4 годин після перорального прийому 400 мг моксифлоксацину була більшою за 5 мс, що підтверджує чутливість аналізу.</li> <li>• Не спостерігалось інтервалів QTcF, більших за 450 мс, а також не було жодних змін інтервалу QTcF від вихідного рівня, більших за 30 мс після одноразової внутрішньовенної дози NXL104 2000 мг/цефтароліну фосамілу 1500 мг або NXL104 2000 мг/цефтазидиму 3000 мг.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Зміни частоти серцевих скорочень, інтервалів RR, PR, QT і QRS були порівнюваними між групою плацебо та групами з одноразовою дозою NXL104 2000 мг/цефтароліну фосамілу 1500 мг або одноразовою дозою NXL104 2000 мг/цефтазидиму 3000 мг.</li><li>• У здорових добровольців була продемонстрована адекватна експозиція до цефтазидиму, цефтароліну, NXL104 та моксифлоксацину.</li><li>• Середні значення AUC та кінцевий період напіввиведення NXL104 були порівнюваними між групами лікування NXL104 2000 мг/цефтароліном фосамілом 1500 мг та NXL104 2000 мг/цефтазидимом 3000 мг, незалежно від тривалості інфузії.</li><li>• У цьому дослідженні виявлено значних проблем щодо безпеки або переносимості.</li><li>• Це негативне ретельне дослідження QT/QTc.</li></ul>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p> 1A2252AF904F4A4</p> <p>(підпис)</p> <p>Тетяна Ільченко</p> <p>(П. І. Б.)</p>

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №6**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Емблавео порошок для концентрату для розчину для інфузій, 1,5 г/0,5 г
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA
3. Виробник	Пфайзер Сервіс Компані БВ, Бельгія / Pfizer Service Company BV, Belgium Хоспіра Австралія Пті Лтд Австралія / Hospira Australia Pty Ltd Australia
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> <b>ні</b> якщо <b>ні</b> , обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Одноцентрове відкрите дослідження фази I для оцінки фармакокінетики, безпеки та переносимості азтреонаму-авібактаму при одноразовому та повторному внутрішньовенному введенні здоровим добровольцям китайського походження;  C3601007
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 20 серпня 2021 р. до 27 вересня 2021 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Китай
9. Кількість досліджуваних	Фактична: набрано 12.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна</b> ФК Дослідити фармакокінетичний профіль АТМ та АVІ після одноразових та повторних внутрішньовенних інфузійних доз АТМ-АVІ. <b>Вторинна</b> ФК

	<p>Дослідити фармакокінетичний профіль АТМ та АVІ після одноразових та повторних внутрішньовенних інфузійних доз АТМ-АVІ.</p> <p><b>Безпека</b></p> <p>Дослідити безпеку і переносимість АТМ-АVІ, що вводилися у формі одноразових і повторних внутрішньовенних доз в учасників китайського походження.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було одноцентрове відкрите дослідження фази I для оцінки ФК, безпеки та переносимості АТМ і АVІ після одноразових та повторних внутрішньовенних доз АТМ-АVІ у здорових добровольців китайського походження. Планувалося набрати 12 здорових учасників чоловічої та жіночої статі з Китаю віком від 18 до 55 років включно, щоб щонайменше 9 учасників завершили процедури дослідження та мали достатню кількість зразків ФК після введення дози препарату для розрахунку фармакокінетичних параметрів.</p> <p>Дослідження складалося з фази скринінгу, фази лікування та фази подальшого спостереження. Усі скринінгові оцінки проводилися не більше ніж за 28 днів до введення досліджуваного лікування. Усі учасники надали інформовану згоду та пройшли скринінгові оцінки для визначення їхньої відповідності критеріям. Придатні для участі учасники були госпіталізовані до відділу клінічних досліджень<sup>1</sup> у день -1 та отримали зазначене нижче лікування.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• У день 1 учасники отримали 3-годинну внутрішньовенну інфузію 1500 мг АТМ плюс 500 мг АVІ як одноразову дозу.</li> <li>• У день 2, через 24 години після першої дози досліджуваних препаратів, учасники отримали навантажувальну/розширену навантажувальну дозу. Навантажувальна доза в цьому дослідженні становила 500 мг АТМ плюс 167 мг АVІ, що вводилися шляхом інфузії протягом 30 хвилин, одразу після чого вводили розширену навантажувальну дозу 1500 мг АТМ плюс 500 мг АVІ шляхом 3-годинної інфузії.</li> <li>• Через 3 години після завершення інфузії розширеної навантажувальної дози підтримувальну дозу 1500 мг АТМ і 500 мг АVІ вводили шляхом 3-годинної інфузії з інтервалом кожні 6 годин з дня 2 до дня 4.</li> </ul> <p>Серійні зразки крові та сечі збирали перед введенням дози та через визначені проміжки часу. За безпекою для учасників спостерігали під час фази скринінгу та</p>

<sup>1</sup> Відділ клінічних досліджень

	лікування, а також щонайменше протягом 28 і до 35 календарних днів після останньої дози досліджуваного препарату.
12. Основні критерії включення	<p>Ключові критерії включення викладено нижче.</p> <p>Учасники могли взяти участь у дослідженні, лише якщо вони відповідали усім переліченим нижче критеріям:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Здорові добровольці жіночої та (або) чоловічої статі, китайського походження, яким на момент підписання інформованої згоди виповнилося від 18 до 55 років включно. Серед набраних учасників кількість учасників жіночої чи чоловічої статі становила не менше ніж 1/3 від загальної кількості учасників.</li> <li>2. Здоровими вважалися особи, в яких не було виявлено клінічно значущих відхилень від норми за результатами детального збору анамнезу, фізикального обстеження, вимірювання основних показників життєдіяльності, ЕКГ у 12 відведеннях або клініко-лабораторних аналізів.</li> <li>3. Учасники, які мали намір і були здатними дотримуватися графіка всіх запланованих візитів, плану лікування, лабораторних аналізів та інших процедур дослідження.</li> <li>4. ІМТ від 17,5 до 30,5 кг/м<sup>2</sup> (обидва граничні значення не включені); і загальна маса тіла &gt; 50 кг.</li> <li>5. Здатні надати підписану інформовану згоду.</li> </ol>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Азтреонам 2 г, порошок для ін'єкцій та внутрішньовенних інфузій, у флаконах, Фарм. США PF-06947387 600 мг, ліофілізат у флаконах для внутрішньовенного введення та внутрішньовенних інфузій
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Немає.
15. Супутня терапія	<p>Використання пероральних антикоагулянтів і потужних інгібіторів ОАТ1 та (або) ОАТ3 (наприклад, пробенециду) заборонено в цьому дослідженні для всіх учасників. Учасники не повинні отримувати жодних жарознижувальних лікарських препаратів у день -1 перед вимірюванням температури тіла.</p> <p>Учасники не повинні отримувати жодних премедикацій з метою пригнічення реакцій, пов'язаних з інфузією.</p> <p>Лихоманку або озноб не слід регулярно лікувати жарознижувальними препаратами, якщо температура тіла не перевищує або не дорівнює 38 °С (тобто <math>\geq 1</math> ступеня за Загальними термінологічними критеріями для побічних реакцій ([СТСАЕ], версія 5.0)) та (або) це клінічно не показано на думку дослідника.</p> <p>Учасники утримуватимуться від усіх супутніх лікувань, за винятком лікування ПР. Обмежене використання безрецептурних препаратів, які, як вважається, не впливають на безпеку учасника або загальні результати</p>

	дослідження, може бути дозволено в індивідуальному порядку після схвалення спонсором. Гормональні контрацептиви, які відповідають вимогам цього дослідження, дозволено використовувати учасникам, здатним до дітонародження.
16. Критерії оцінки ефективності	У цьому дослідженні оцінки ефективності не проводилось.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку та переносимість, оцінювані за ПР, даними фізикального обстеження, основними показниками життєдіяльності, ЕКГ та результатами лабораторних досліджень.
18. Статистичні методи	Дослідження було відкритим, без встановлення контрольної або референтної групи. Усі аналізи даних були описовими.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: 8 Ч/4 Ж Середній вік ( $\pm$ СВ): 27,1 (5,30) року Раса (Б/Ч/інша): 0/0/12
20. Результати ефективності	У цьому дослідженні оцінка ефективності не проводилась.
21. Результати безпеки	Усі ПР були легкого ступеня тяжкості. В одного учасника спостерігалось легке безсимптомне та оборотне підвищення рівнів АЛТ і АСТ, що відповідає очікуваному профілю безпеки АТМ та узгоджується з даними, описаними в брошурі дослідника. Потенційного медикаментозного ураження печінки не виявлено. Про СПР, тяжкі ПР, випадки припинення участі через ПР, зниження дози або тимчасову відміну препарату через ПР не повідомлялось. Клінічно значущих змін інших лабораторних показників, ЕКГ або основних показників життєдіяльності не спостерігалось. В цілому, АТМ-AVI після одноразової та повторних внутрішньовенних інфузій був загалом безпечним і добре переносився здоровими добровольцями китайського походження.
22. Висновок (заключення)	Висновки щодо ФК <ul style="list-style-type: none"> <li>Після одноразових і повторних внутрішньовенних інфузій АТМ-AVI, <math>C_{max}</math> АТМ було досягнуто приблизно наприкінці 3-годинної інфузії. Концентрації АТМ у плазмі крові швидко знижувалися з часом. Після багаторазового введення АТМ-AVI кожні 6 годин геометричні середні значення параметрів системної експозиції АТМ, включаючи <math>C_{max}</math>, <math>AUC_6</math>, <math>AUC_{last}</math> та <math>AUC_{inf}</math>, були дещо підвищеними порівняно з днем 1. Виведення АТМ із сечею становило понад 80 %. <math>CL_r</math> АТМ у день 1 (4,277 л/год) був порівнюваним з днем 4 (4,487 л/год).</li> <li>Після одноразових та повторних внутрішньовенних інфузій АТМ-AVI <math>C_{max}</math> АТМ було</li> </ul>



Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

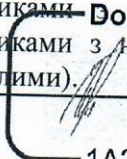
**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №5**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Емблавео порошок для концентрату для розчину для інфузій, 1,5 г/0,5 г
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA
3. Виробник	Пфайзер Сервіс Компані БВ, Бельгія / Pfizer Service Company BV, Belgium Хоспіра Австралія Пті Лтд Австралія / Hospira Australia Pty Ltd Australia
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите фармакокінетичне дослідження з паралельними групами з вивчення багаторазових внутрішньовенних доз азтреонаму та авібактаму в учасників із тяжким порушенням функції нирок та нормальною функцією нирок; C3601006
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 10 серпня 2020 р. до 18 жовтня 2021 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Фактична: набрано 11 учасників
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна</b> ФК Оцінити ФК одночасного застосування АТМ та АVІ після багаторазових доз шляхом внутрішньовенної інфузії в учасників із тяжким порушенням функції нирок та в здорових учасників із нормальною функцією нирок.

	<p><b>Вторинна</b>                  Безпечність                  Оцінити безпечність і переносимість багаторазових доз АТМ і АVІ в учасників із тяжким порушенням функції нирок та в здорових учасників із нормальною функцією нирок.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було відкрите дослідження фази I з паралельними групами, в якому внутрішньовенну навантажувальну дозу (30-хвилинна інфузія) з наступним введенням багаторазових внутрішньовенних доз (3-годинна інфузія) АТМ-АVІ вводили учасникам із тяжким порушенням функції нирок (не на діалізі) та здоровим учасникам із нормальною функцією нирок.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>1. Учасники жіночої та (або) чоловічої статі, яким на момент скринінгу виповнилося від 18 до 75 років включно.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Учасники чоловічої та жіночої статі з репродуктивним потенціалом погодилися використовувати вискоєфективні методи контрацепції. Учасник вважався таким, що має репродуктивний потенціал, якщо, на думку дослідника, він/вона був(-ла) біологічно здатним(-ою) мати дітей і був(-ла) сексуально активним(-ою).</li> <li>• Учасниці жіночої статі, нездатні до дітонародження, відповідали принаймні одному з таких критеріїв:                         <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Досягли постменопаузального статусу, що визначається таким чином: припинення регулярних менструацій щонайменше на 12 місяців поспіль без альтернативної патологічної або фізіологічної причини; та мали рівень ФСГ у сироватці крові, що підтверджує стан менопаузи;</li> <li>b) Перенесли задокументовану гістеректомію та (або) двосторонню оваріектомію;</li> <li>c) Мали медично підтверджену недостатність яєчників.</li> </ol> </li> </ul> <p>Усі інші учасниці жіночої статі (включаючи учасниць із перев'язкою маткових труб) вважалися такими, що мають репродуктивний потенціал.</p> <p>2. ІМТ від 17,5 до 40,5 кг/м<sup>2</sup>; та загальна маса тіла &gt; 50 кг.</p> <p>3. Стабільна функція нирок, визначена як різниця ≤ 25 % між 2 вимірюваннями рШКФ, отриманими в одній і тій самій лабораторії у 2 окремих випадках протягом періоду скринінгу, які виконані з інтервалом не менше ніж 72 години, але не більше ніж 14 днів. Крім того, різниця між значенням рШКФ під час Скринінгу 1 і значенням у день 2 становила ≤ 25 %. Значення рШКФ у день 2 використовувалося для розподілу за групами.</p> <p>4. Підтвердження у вигляді особисто підписаного та датованого документа інформованої згоди, яка свідчить про</p>

	<p>те, що учасник був поінформований про всі відповідні аспекти дослідження.</p> <p>5. Учасники, які мали намір і були здатними дотримуватися графіка всіх запланованих візитів, плану лікування, лабораторних аналізів та інших процедур дослідження.</p> <p>Для отримання додаткових вимог щодо включення учасників із нормальною функцією нирок та учасників із тяжким порушенням функції нирок або для отримання інформації про критерії виключення див. Звіт про клінічне дослідження (ЗКД).</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Азтреонам, порошок для ін'єкцій, флакон 2 г, Фармакопея США PF-06947387 600 мг, ліофілізат для внутрішньовенного застосування у флаконі.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно.
15. Супутня терапія	<p>Здорові учасники з нормальною функцією нирок мають утримуватися від усіх супутніх варіантів лікування (призначених за рецептом або безрецептурних) та рослинних/ біологічно активних харчових добавок під час дослідження, за винятком ацетамінофену <math>\leq 1</math> г/день та лікування побічних реакцій (ПР). Обмежене використання безрецептурних лікарських засобів, які, як вважається, не впливають на безпеку учасника або загальні результати дослідження, може бути дозволено в індивідуальному порядку після схвалення спонсором.</p> <p>Для учасників із тяжким порушенням функції нирок можуть бути призначені супутні лікарські засоби, якщо вони вважаються необхідними для добробуту учасників дослідження (наприклад, стандартна терапія основних захворювань), не протипоказані з досліджуваним препаратом і навряд чи впливатимуть на ФК/ФД відповідь досліджуваного препарату. Учасники повинні отримувати стабільні дози цих супутніх лікарських засобів протягом щонайменше 28 днів до скринінгу. Якщо супутні лікарські засоби ймовірно впливають на ФК/ФД відповідь досліджуваного препарату, їх можна замінити засобами, які мають подібні фармакологічні ефекти. Використання пероральних антикоагулянтів та потужних інгібіторів OAT1 та (або) OAT3 (наприклад, пробенециду) заборонено в цьому дослідженні для всіх учасників.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовно.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпечність оцінювалася за допомогою фізикальних обстежень, моніторингу ПР, ЕКГ у 12 відведеннях, вимірювання АТ та ЧСС у положенні лежачи на спині, а також клініко-лабораторних аналізів.
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз (ANOVA) використовувався для порівняння перетвореної за натуральним логарифмом загальної добової площі під кривою концентрація-час у

	<p>плазмі крові від часу 0 до 24 годин у рівноважному стані (<math>AUC_{24,ss}</math>) та <math>C_{max}</math> між групою з нормальною функцією нирок та групою з тяжким порушенням функції нирок. Було оцінено геометричні середні точкові оцінки за методом найменших квадратів та пов'язані з ними 90 % довірчі інтервали (ДІ) для різниці кожного порівняння.</p> <p>ФК параметри АТМ та АVІ, <math>AUC_{24,ss}</math>, <math>C_{max}</math>, площа під кривою залежності концентрації в плазмі від часу з моменту 0 до моменту закінчення інтервалу дозування (<math>\tau</math>) (<math>AUC_{\tau}</math>), <math>T_{max}</math>, <math>C_{\tau}</math>, <math>t_{1/2}</math>, <math>CL</math>, <math>CL_r</math>, <math>V_z</math>, <math>V_{ss}</math>, кумулятивна кількість препарату, виділеного в незміненому вигляді із сечею до моменту <math>\tau</math> (<math>Ae_{\tau}</math>), відсоток дози, виділеної в незміненому вигляді із сечею до моменту <math>\tau</math> (<math>Ae_{\tau}\%</math>), були узагальнені описово за групами.</p> <p>Досягнення рівноважного стану оцінювали за допомогою графічного представлення значень концентрації перед інфузією (мінімальних) у дні 1–3.</p> <p>Низка зведених таблиць, розділених за групою функції нирок, була підготовлена для оцінки будь-якого потенційного ризику, пов'язаного з безпеністю та переносимістю введення АТМ-АVІ.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p><b>Когорта 1</b> Стать: 6 Ч/0 Ж Середнє значення <math>\pm</math> СВ: <math>61,0 \pm 1,67</math> Б/Ч/інша: 4/2/0</p> <p><b>Когорта 2</b> Стать: 5 Ч/0 Ж Середнє значення <math>\pm</math> СВ: <math>67,8 \pm 8,56</math> Б/Ч/інша: 5/0/0</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Не застосовно. У цьому дослідженні оцінки ефективності не проводилось.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У цьому дослідженні не повідомлялося про серйозні побічні реакції (СПР), тяжкі ПР, остаточне припинення участі в дослідженні через ПР, остаточне припинення досліджуваного лікування через ПР, зниження дози або тимчасове припинення лікування через ПР. У п'ятьох учасників виникали ПР під час лікування з різних причин, з яких 2 були в групі з нормальною функцією нирок і 3 були в групі з тяжким порушенням функції нирок (діарея, зниження апетиту та головний біль, усі були легкого ступеня тяжкості та минули).</p> <p>У групі з нормальною функцією нирок у жодного учасника не були зареєстровані пов'язані з лікуванням побічні реакції, що виникли після початку лікування (ПРВПЛ). У групі з тяжким порушенням функції нирок у 3 учасників були зареєстровані пов'язані з лікуванням ПРВПЛ.</p> <p>У цьому дослідженні не було окремих клінічно значущих відхилень від норми результатів лабораторних аналізів.</p>

	<p>В 1 учасника відбулася зміна основних показників життєдіяльності, що відповідала заздалегідь визначеним категоріальним критеріям у групі з тяжким порушенням функції нирок, а саме підвищення систолічного АТ у положенні лежачи на <math>\geq 30</math> мм рт. ст. У жодного учасника в групі з нормальною функцією нирок не відбулося змін основних показників життєдіяльності, що відповідали б заздалегідь визначеним категоріальним критеріям. Жоден основний показник життєдіяльності не був клінічно значущим і не був зареєстрований дослідником як ПР. Значення інтервалу <math>QTc \geq 450</math> мілісекунд, але <math>\leq 480</math> мілісекунд, і <math>QTcF \geq 450</math> мілісекунд, але <math>\leq 480</math> мілісекунд, були зареєстровані у 2 учасників у групі з тяжким порушенням функції нирок. У групі з нормальною функцією нирок не було учасників із даними ЕКГ, які б відповідали заздалегідь визначеним категоріальним критеріям. Жоден показник ЕКГ не був клінічно значущим і не був зареєстрований дослідником як ПР.</p> <p><b>Висновок</b> АТМ-АВІ загалом був безпечним і добре переносився учасниками з тяжким порушенням функції нирок та учасниками з нормальною функцією нирок (здоровими дорослими).</p>
22. Висновок (заключення)	<p><b>Висновки щодо ФК</b> Після кількох інфузій запропонованого скоригованого режиму дозування АТМ-АВІ (675 мг/225 мг внутрішньовенно кожні 8 годин) учасникам із тяжким порушенням функції нирок загальна добова експозиція АТМ (<math>AUC_{24,ss}</math>) була нижчою на <math>\sim 21\%</math>, а загальна добова експозиція АВІ була вищою на <math>\sim 24\%</math> порівняно з учасниками з нормальною функцією нирок, які отримували стандартну дозу (1500 мг/500 мг внутрішньовенно кожні 6 годин). Пікова експозиція (<math>C_{max}</math>) АТМ була нижчою на <math>\sim 24\%</math> в учасників із тяжким порушенням функції нирок, які отримували скориговану дозу, тоді як пікова експозиція АВІ була порівнюваною з такою в учасників із нормальною функцією нирок, які отримували стандартну дозу.</p> <p><b>Висновки щодо безпеки</b> АТМ-АВІ загалом був безпечним і добре переносився учасниками з тяжким порушенням функції нирок та учасниками з нормальною функцією нирок (здоровими дорослими).</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p> 1A2252AF904E4A4... (Підпис) Тетяна Ільченко</p>

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №4**

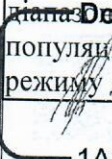
1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Емблавео порошок для концентрату для розчину для інфузій, 1,5 г/0,5 г
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA
3. Виробник	Пфайзер Сервіс Компані БВ, Бельгія / Pfizer Service Company BV, Belgium Хоспіра Австралія Пті Лтд Австралія / Hospira Australia Pty Ltd Australia
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове однофазне відкрите одноступеневе дослідження фази I для оцінки фармакокінетики цефтароліну фосамілу/авібактаму в учасників з нормальною та надмірною масою тіла, а також з ожирінням I, II та III ступеня; CXL-РК-06
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 17 вересня 2012 р. до 22 березня 2013 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки
9. Кількість досліджуваних	Фактична: 40
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою цього дослідження була оцінка фармакокінетики цефтароліну та авібактаму після одноразової внутрішньовенної (в/в) дози 600 мг/600 мг цефтароліну фосамілу/авібактаму (CXL) у здорових

	<p>учасників із нормальною та надмірною масою тіла, а також з ожирінням I, II та III ступеня. Вторинною метою була оцінка безпечності та переносимості після одноразової в/в дози 600 мг/600 мг CXL у здорових дорослих учасників із нормальною та надмірною масою тіла, а також з ожирінням I, II та III ступеня.</p>																									
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було багатоцентрове однофазне відкрите однодозове дослідження фази I за участю 40 здорових учасників чоловічої і жіночої статі віком від 18 до 45 років, які мали нормальну або надмірну масу тіла, а також ожиріння I, II та III ступеня. Учасників було розподілено до однієї з чотирьох когорт (1–4) на основі їхнього індексу маси тіла (ІМТ) та</p> <table border="1" data-bbox="699 674 1417 1137"> <thead> <tr> <th>Когорта</th> <th>Категорія</th> <th>Діапазон ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</th> <th>ЗМТ (кг)</th> <th>Кількість учасників</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Нормальна та надмірна маса тіла</td> <td>18,5–29,9</td> <td>50–100</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Ожиріння I ступеня</td> <td>30–34,9</td> <td>90–115</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Ожиріння II ступеня</td> <td>35–39,9</td> <td>105–130</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Ожиріння III ступеня</td> <td>≥ 40</td> <td>≥ 120</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table> <p>загальної маси тіла (ЗМТ) відповідно до таблиці нижче. Якщо доза добре переносилася, тривалість участі кожного учасника в дослідженні становила 3 дні (з дня 1 до останнього ФК зразка в день 2), не враховуючи візит для проведення скринінгу.</p>	Когорта	Категорія	Діапазон ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	ЗМТ (кг)	Кількість учасників	1	Нормальна та надмірна маса тіла	18,5–29,9	50–100	10	2	Ожиріння I ступеня	30–34,9	90–115	10	3	Ожиріння II ступеня	35–39,9	105–130	10	4	Ожиріння III ступеня	≥ 40	≥ 120	10
Когорта	Категорія	Діапазон ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	ЗМТ (кг)	Кількість учасників																						
1	Нормальна та надмірна маса тіла	18,5–29,9	50–100	10																						
2	Ожиріння I ступеня	30–34,9	90–115	10																						
3	Ожиріння II ступеня	35–39,9	105–130	10																						
4	Ожиріння III ступеня	≥ 40	≥ 120	10																						
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Підписати ФІЗ та мати розумову здатність її зрозуміти.</li> <li>2. Бути здоровим чоловіком або жінкою віком від 18 до 45 років.</li> <li>3. Для жінок — мати негативний результат сироваткового тесту на вагітність під час скринінгу та негативний результат сироваткового тесту на вагітність у день 1.</li> <li>4. Для чоловіків — погодитися використовувати ефективний метод контрацепції (тобто презерватив плюс діафрагма зі сперміцидом або презерватив плюс сперміцид) і не допустити вагітності партнерки протягом усього дослідження, або яким було виконано стерилізацію щонайменше 1 рік тому (з підтверджувальною документацією про відсутність сперми в еякуляті після вазектомії).</li> <li>5. Для жінок репродуктивного віку — погодитися використовувати ефективний метод контрацепції (тобто презерватив плюс діафрагма зі сперміцидом, презерватив</li> </ol>																									

	<p>плюс сперміцид або негормональний внутрішньоматковий пристрій) і не вагітніти протягом усього дослідження та протягом одного тижня після завершення дослідження. Жінки, в яких наступила менопауза щонайменше за 2 роки (з підтверджувальною документацією від акушера-гінеколога) або яким було виконано перев'язування маткових труб чи гістеректомію (з підтверджувальною документацією від лікаря, який проводив операцію), не вважатимуться такими, що мають репродуктивний потенціал.</p> <p>6. Не палити (учасники, які ніколи не палили або не палили протягом попередніх 2 років).</p> <p>7. Мати індекс маси тіла (ІМТ) та загальну масу тіла (ЗМТ)</p> <table border="1" data-bbox="694 674 1406 1137"> <thead> <tr> <th>Когорта</th> <th>Категорія</th> <th>Діапазон ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</th> <th>ЗМТ (кг)</th> <th>Кількість учасників</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Нормальна та надмірна маса тіла</td> <td>18,5–29,9</td> <td>50–100</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Ожиріння I ступеня</td> <td>30–34,9</td> <td>90–115</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Ожиріння II ступеня</td> <td>35–39,9</td> <td>105–130</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Ожиріння III ступеня</td> <td>≥ 40</td> <td>≥ 120</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table> <p>у межах однієї із зазначених нижче когорт.</p> <p>8. Мати частоту пульсу в положенні сидячи ≥ 50 уд./хв та ≤ 100 уд./хв під час оцінки основних показників життєдіяльності при скринінгу.</p> <p>Критерії виключення див. у Звіті про клінічне дослідження (ЗКД).</p>	Когорта	Категорія	Діапазон ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	ЗМТ (кг)	Кількість учасників	1	Нормальна та надмірна маса тіла	18,5–29,9	50–100	10	2	Ожиріння I ступеня	30–34,9	90–115	10	3	Ожиріння II ступеня	35–39,9	105–130	10	4	Ожиріння III ступеня	≥ 40	≥ 120	10
Когорта	Категорія	Діапазон ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	ЗМТ (кг)	Кількість учасників																						
1	Нормальна та надмірна маса тіла	18,5–29,9	50–100	10																						
2	Ожиріння I ступеня	30–34,9	90–115	10																						
3	Ожиріння II ступеня	35–39,9	105–130	10																						
4	Ожиріння III ступеня	≥ 40	≥ 120	10																						
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	CXL, 600 мг цефтароліну фосамілу/600 мг авібактаму, внутрішньовенна інфузія протягом 60 хвилин.																									
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Немає																									
15. Супутня терапія	Учасникам не дозволялося застосовувати будь-які супутні лікарські засоби під час дослідження.																									
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовано																									
17. Критерії оцінки безпеки	Змінні безпечності включали ПР, параметри клініко-лабораторних аналізів, основні показники життєдіяльності, результати вимірювання параметрів ЕКГ. Для кожного параметра безпечності в якості вихідного значення для всіх аналізів по цьому параметру безпечності використовували останнє оцінювання, проведене перед першою дозою досліджуваного препарату для кожної когорти.																									

<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Усіх учасників, які отримали щонайменше 1 дозу досліджуваного препарату, було включено в аналізи популяції для оцінки безпечності. Частота та розподіл побічних реакцій, що виникли після початку лікування, були узагальнені за когортами. Описова статистика для параметрів клініко-лабораторних аналізів на вихідному рівні та змін від вихідного рівня була представлена за когортами. Описова статистика для основних показників життєдіяльності та параметрів ЕКГ на вихідному рівні та змін від вихідного рівня при кожному проміжному оцінюванні протягом періоду профілювання ФК, а також наприкінці дослідження були представлені за когортами відповідно. Описова статистика була надана за когортами для всіх ФК параметрів і для всіх учасників, які завершили дослідження та мали придатні для оцінки ФК параметри (популяції оцінки ФК). ФК параметри авібактаму та цефтароліну, максимальні концентрації у плазмі крові (<math>C_{max}</math>), системна експозиція (<math>AUC_{0-\infty}</math>) та об'єм розподілу в рівноважному стані (<math>V_{ss}</math>) порівнювали між кожною з когорт з ожирінням (когорти 2–4) і учасниками з нормальною та надмірною масою тіла (когорта 1) за допомогою програмного забезпечення Phoenix WinNonlin. Логарифмічно перетворені значення <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-\infty}</math> та <math>V_{ss}</math> для цефтароліну та авібактаму аналізували за допомогою моделі змішаних ефектів із когортою в якості фактора. Точкові оцінки та 90 % довірчі інтервали (ДІ) для різниць між когортами за логарифмічною шкалою були експоненційовані для отримання оцінок співвідношень геометричних середніх значень <math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-\infty}</math> та <math>V_{ss}</math> на вихідній шкалі.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Когорта 1  Стать: 5 Ч/5 Ж  Середній вік <math>\pm</math> СВ: 32,3 <math>\pm</math> 9,6  Б/Ч/інша: 7/3/0</p> <p>Когорта 2  Стать: 7 Ч/3 Ж  Середній вік <math>\pm</math> СВ: 34,3 <math>\pm</math> 6,8  Б/Ч/інша: 5/5/0</p> <p>Когорта 3  Стать: 5 Ч/5 Ж  Середній вік <math>\pm</math> СВ: 32,2 <math>\pm</math> 6,0  Б/Ч/інша: 6/4/0</p> <p>Когорта 4  Стать: 7 Ч/3 Ж  Середній вік <math>\pm</math> СВ: 34,9 <math>\pm</math> 4,4  Б/Ч/інша: 6/4/0</p>

20. Результати ефективності	Не застосовано
21. Результати безпеки	<p>У цьому дослідженні не було зафіксовано летальних випадків, СПР або вибуття учасників через побічні реакції. Головний біль був найпоширенішою побічною реакцією, що виникли після початку лікування (ПРВПЛ), про яку повідомлялося в дослідженні. ПРВПЛ, про які повідомляли учасники з нормальною та надмірною масою тіла (когорта 1), включали біль у животі, сухість у роті, головний біль та запаморочення, про кожен з яких повідомив 1 учасник. Учасники з ожирінням I ступеня (когорта 2) не повідомляли про ПРВПЛ. ПРВПЛ в учасників з ожирінням II ступеня (когорта 3) включали нудоту, фолікуліт, головний біль та свербіжний висип, про кожен з яких повідомив 1 учасник. В учасників з ожирінням III ступеня (когорта 4) 1 учасник повідомив тільки про 1 ПРВПЛ у вигляді головного болю. Усі ПРВПЛ були легкого ступеня тяжкості.</p> <p>Для всіх клініко-лабораторних параметрів середні зміни порівняно зі скринінговими показниками були незначними та вважалися клінічно незначущими. У жодного з учасників не було підвищених біохімічних показників функції печінки, і жоден з учасників не відповідав потенційним лабораторним критеріям закону Хая. У деяких учасників спостерігалися незначні відхилення від норми клініко-лабораторних показників, основних показників життєдіяльності або показників ЕКГ; проте жодне з цих відхилень не було клінічно значущим.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Введення одноразової дози 600/600 мг СХЛ було безпечним і добре переносилося учасниками з нормальною та надмірною масою тіла, а також із ожирінням I, II та III ступеня. У цьому дослідженні не було летальних випадків, СПР або випадків припинення участі через побічні реакції. Головний біль був найпоширенішою ПРВПЛ, про яку повідомлялося в дослідженні. Усі ПРВПЛ були легкого ступеня тяжкості. У жодного з учасників не було підвищених біохімічних показників функції печінки, і жоден з учасників не відповідав потенційним лабораторним критеріям закону Хая. Не було клінічно значущих змін у результатах клініко-лабораторних аналізів, основних показників життєдіяльності або значень показників ЕКГ.</p> <p>У учасників з ожирінням I, II та III ступеня значення <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> авібактаму після одноразової дози 600/600 мг СХЛ були нижчими, ніж у учасників з нормальною та надмірною масою тіла, а об'єм розподілу був вищим. Подібним чином, значення <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0-t}</math> цефтароліну були дещо нижчими в учасників з ожирінням I та II ступеня, і майже на 40 % нижчим значення <math>C_{max}</math> було в учасників з ожирінням III ступеня порівняно з учасниками з нормальною та надмірною масою тіла, а об'єм розподілу був вищим. Значення <math>T_{1/2}</math> та <math>T_{max}</math> були подібними в усіх групах маси тіла</p>

	<p>для авібактаму та цефтароліну. Статистично значущі відмінності були виявлені для значень <math>V_{ss}</math> цефтароліну та авібактаму між учасниками з ожирінням III ступеня порівняно з учасниками з нормальною та надмірною масою тіла. Отже, нижчі максимальні концентрації у плазмі крові та системна експозиція авібактаму та цефтароліну в учасників з ожирінням III ступеня, ймовірно, пов'язані з відмінностями в розподілі авібактаму та цефтароліну у цих учасників.</p> <p>Ефективність CXL, очевидно, пов'язана з іншими фармакодинамічними параметрами, такими як час вище МІК для цефтароліну та час вище порогової концентрації для авібактаму, і ці параметри також слід брати до уваги при визначенні коригування дози для учасників з різними діапазонами маси тіла. Буде проведено окремий популяційний ФК-аналіз для визначення відповідного режиму дозування для учасників з ожирінням.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p> 1A2252AF904E4A4...</p> <p>(підпис)</p> <p>Тетяна Ільченко</p> <p>(П. І. Б.)</p>

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №3**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Емблавео порошок для концентрату для розчину для інфузій, 1,5 г/0,5 г
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA
3. Виробник	Пфайзер Сервіс Компані БВ, Бельгія / Pfizer Service Company BV, Belgium Хоспіра Австралія Пті Лтд Австралія / Hospira Australia Pty Ltd Australia
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Проникнення в тканини та фармакокінетика багаторазових внутрішньовенних доз цефтароліну фосамілу/авібактаму в учасників із синдромом діабетичної стопи; CXL-РК-05.
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 26 жовтня 2012 р. по 30 травня 2013 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Фактична: 10
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<i>Первинна</i> Оцінити фармакокінетику (ФК) цефтароліну фосамілу та авібактаму в плазмі крові та підшкірній клітковині в учасників із СДС <sup>1</sup> за допомогою мікродіалізу <i>in vivo</i> після багаторазового введення 600 мг цефтароліну фосамілу та

<sup>1</sup> Синдром діабетичної стопи.

	<p>600 мг авібактаму у вигляді 1-годинної в/в інфузії з інтервалом 8 год.  <i>Вторинна</i>                  Оцінити безпечність і переносимість багаторазового внутрішньовенного (в/в) введення цефтароліну фосамілу / авібактаму (CXL) в учасників із СДС.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це дослідження було одноцентровим відкритим дослідженням фази 1 із застосуванням багаторазових доз у 10 учасників чоловічої статі із СДС віком від 18 років. Учасники почали отримувати внутрішньовенну інфузію препарату CXL (600 мг цефтароліну фосамілу/600 мг авібактаму) протягом 1 години кожні 8 годин у день 1. Учасники отримували не менше 5 доз і не більше 7 доз препарату CXL загалом. Останню дозу вводили в день 3. Тривалість участі кожного учасника в дослідженні становила приблизно 7 днів (скринінг протягом 72 годин до інфузії досліджуваного препарату; відбір зразків на аналіз ФК протягом 8 годин після введення останньої дози в день 3; оцінка безпечності протягом 24 годин після останнього відбору зразків на аналіз ФК у день 3). Безпечність оцінювали протягом усього дослідження за допомогою моніторингу побічних реакцій (ПР), клініко-лабораторних аналізів, оцінки основних показників життєдіяльності, електрокардіографії (ЕКГ) і фізикального обстеження.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>Для участі в дослідженні учасники мали відповідати зазначеним нижче критеріям.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Підписання ФІЗ і розумова здатність зрозуміти її зміст.</li> <li>2. Чоловіки або жінки віком &gt; 18 років.</li> <li>3. Мати діагноз ЦД 1-го<sup>2</sup> або 2-го типу<sup>3</sup>, який лікується медикаментозно або за допомогою дієти.</li> <li>4. Наявність СДС помірного або важкого ступеня (за стандартами Американського товариства інфекційних хвороб 2012 року), що визначається як інфекція інфрамалеолярного відділу стопи. Джерело інфекції має знаходитися нижче щиколотки, проте інфекція може поширюватися і вище неї.</li> <li>5. Наявність СДС, що вимагає госпіталізації для хірургічного видалення ускладненої інфекції шкіри та шкірних структур (сSSSI) та (або) внутрішньовенного введення антибіотиків.</li> <li>6. У жінок має бути негативний результат сироваткового тесту на вагітність під час скринінгу.</li> <li>7. Жінки, здатні до дітонародження, мають використовувати ефективний метод контрацепції</li> </ol>

<sup>2</sup> Цукровий діабет 1-го типу.

<sup>3</sup> Цукровий діабет 2-го типу.

	<p>(тобто презерватив плюс діафрагма зі сперміцидом, презерватив плюс сперміцид або негормональна внутрішньоматкова спіраль) і не вагітні протягом усього дослідження. Жінки, в яких щонайменше 2 роки тому наступила менопауза (має бути в наявності підтверджувальна документація від акушера-гінеколога) або яким було виконано перев'язку маткових труб чи гістеректомію (має бути в наявності підтверджувальна від лікаря, який проводив хірургічну операцію), вважалися нездатними до дітонародження.</p> <p>8. Чоловіки, згодні використовувати ефективний метод контрацепції (тобто презерватив плюс діафрагма зі сперміцидом або презерватив плюс сперміцид), а їхні партнерки не мають вагітні протягом усього дослідження, або чоловіки, стерилізовані щонайменше 1 рік(має бути в наявності підтверджувальна документація про відсутність сперматозоїдів в еякуляті після вазектомії).</p> <p>9. Індекс маси тіла (ІМТ) <math>\geq 18 \text{ кг/м}^2</math> та <math>\leq 40 \text{ кг/м}^2</math>.</p> <p>Ключові критерії виключення вказані в звіті про клінічне дослідження.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Цефтароліну фосаміл, авібактам; внутрішньовенна інфузія протягом 1 години.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Не застосовно.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Під час дослідження було дозволено застосовувати додаткові лікарські препарати для лікування цукрового діабету (ЦД 1-го типу, ЦД 2-го типу), супутніх захворювань або лікарські препарати для лікування СДС. Усі пацієнти застосовували супутні лікарські препарати для лікування станів, пов'язаних з основним захворюванням. Найчастіше супутні лікарські препарати, крім лікування інфекції стоп, використовувалися для лікування цукрового діабету та артеріальної гіпертензії. Інші супутні лікарські препарати використовувалися для лікування гіперхолестеринемії/гіперліпідемії та болю.</p> <p>Учасник 00105001 застосовував золпідем (5 мг <i>pro re nata</i><sup>4</sup>) та ондансетрон (4 мг <i>pro re nata</i>) для лікування безсоння та нудоти відповідно.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Не застосовно — кінцеві точки дослідження пов'язані з ФК та безпечністю і переносимістю, а не з ефективністю.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Реєстрація побічних реакцій, клінічні лабораторні аналізи, основні показники життєдіяльності, результати електрокардіографії та фізикального обстеження.</p>

<sup>4</sup> *pro re nata* означає, що застосування препаратів не є запланованим. Натомість препарат застосовують у разі необхідності.

18. Статистичні методи	<p>Для всіх параметрів ФК були надані описові статистичні дані для учасників, які отримали щонайменше 5 і до 7 в/в доз СХЛ і мали параметри ФК, які можна було оцінити. Параметри ФК для цефтароліну, цефтароліну фосамілу, цефтароліну М-1 та авібактаму в плазмі крові включали площу під кривою залежності концентрації від часу 0 до кінця інтервалу дозування, <math>\tau</math>, у рівноважному стані (<math>AUC_{0-\tau,ss}</math>), максимальну концентрацію препарату в плазмі крові в рівноважному стані (<math>C_{max,ss}</math>), час досягнення максимальної концентрації препарату в плазмі крові в рівноважному стані (<math>T_{max,ss}</math>), середню концентрацію препарату в плазмі крові в рівноважному стані (<math>C_{av,ss}</math>), мінімальну концентрацію препарату в плазмі крові в рівноважному стані (<math>C_{min,ss}</math>), кінцевий період напіввиведення (<math>T_{1/2}</math>), уявний загальний кліренс у рівноважному стані (<math>CL_{ss}</math>), уявний об'єм розподілу в рівноважному стані (<math>V_{ss}</math>), уявний об'єм розподілу під час термінальної фази (<math>V_z</math>). Для цефтароліну, цефтароліну М-1 та авібактаму в тканинах аналізували такі параметри ФК: <math>AUC_{0-\tau,ss}</math>, <math>C_{max,ss}</math>, <math>T_{max,ss}</math>, <math>C_{av,ss}</math> і <math>T_{1/2}</math>. Для цефтароліну та авібактаму розраховували коефіцієнт проникнення в тканини (<math>AUC_{tissue}/fAUC_{plasma}</math>). Для співвідношення <math>AUC</math> і <math>C_{max}</math> між плазмою крові й тканиною був розрахований 90%-й довірчий інтервал (ДІ) <math>AUC</math> та <math>C_{max}</math>.</p> <p>Для всіх учасників, які отримували будь-яку кількість досліджуваного лікарського засобу, було узагальнено параметри безпеки (побічні реакції (ПР), основні показники життєдіяльності, клініко-лабораторні показники, дані фізикального обстеження та показники електрокардіографії (ЕКГ)).</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Стать: 10 Ч/0 Ж. Середній вік (<math>\pm</math> СВ): 58,10 <math>\pm</math> 7,85 років. Раса (Б/Ч/інша): 7/3/0.</p>
20. Результати ефективності	<p>Не застосовно — кінцеві точки дослідження пов'язані з ФК та безпеністю і переносимістю, а не з ефективністю.</p>
21. Результати безпеки	<p>У цьому дослідженні не було зареєстровано жодного випадку смерті, серйозних побічних реакцій (СПР) або припинення застосування препарату через ПР. Найпоширенішими побічними реакціями, що виникли після початку лікування (ПРВПЛ), про які повідомлялося, були нудота та блювання, про кожне з яких повідомляли по 2 учасника. Усі ПРВПЛ були легкого ступеня тяжкості та минали до кінця дослідження.</p> <p>У жодного учасника клініко-лабораторні показники наприкінці дослідження не відповідали критеріям PCS<sup>5</sup>. У жодного учасника не було значень біохімічних показників функції печінки, отриманих після оцінки на вихідному рівні, які б задовольняли критеріям можливої відповідності</p>

<sup>5</sup> Потенційна клінічна значущість.

22. Висновок (заключення)	<p>правилу Хая. У жодного учасника основні показники життєдіяльності наприкінці дослідження не відповідали критеріям PCS. У дослідженні не було зареєстровано жодних показників ЕКГ, що відповідали б критеріям PCS.</p> <p>Багаторазові дози препарату CXL (600 мг цефтароліну фосамілу/600 мг авібактаму) були безпечними і добре переносилися учасниками з СДС. У цьому дослідженні не повідомлялося про випадки СПР, летальні випадки або припинення застосування препарату через ПР. Найпоширенішими ПРВПЛ, про які повідомлялося, були нудота та блювання, про кожне з яких повідомляли по 2 учасника. Усі ПРВПЛ були легкого ступеня тяжкості та минали до кінця дослідження. У жодного учасника не було значень біохімічних показників функції печінки, отриманих після оцінки на вихідному рівні, які б задовольняли критеріям можливої відповідності правилу Хая. У жодного учасника клініко-лабораторні показники наприкінці дослідження не відповідали критеріям PCS. Клінічно значущі зміни клініко-лабораторних показників, основних показників життєдіяльності або ЕКГ були відсутні.</p> <p>Після застосування багаторазових доз препарату CXL (600 мг цефтароліну фосамілу/600 мг авібактаму) у вигляді 1-годинної внутрішньовенної інфузії кожні 8 годин протягом 3 днів рівноважний стан був досягнутий до введення останньої дози в день 3. Параметри ФК цефтароліну та авібактаму в плазмі крові, отримані в цьому дослідженні, були подібними до параметрів, визначених в окремому дослідженні в людей з ожирінням. Як цефтаролін, так і авібактам продемонстрували низьке зв'язування з білками та високі концентрації в тканинах. Після 1-годинної внутрішньовенної інфузії препарату CXL концентрації цефтароліну й авібактаму в тканинах досягали максимуму приблизно через 2 години після початку інфузії (через 1 годину після припинення інфузії), тоді як значення <math>T_{max}</math> у плазмі крові становило 1 годину. Проте значення <math>T_{1/2}</math> для плазми крові та тканин були подібними. Значення <math>C_{max,ss}</math> у тканинах становило приблизно 69 % від концентрації незв'язаного препарату в плазмі крові для цефтароліну та 54 % для авібактаму. Середні коефіцієнти проникнення в тканини (<math>AUC_{tissue}/fAUC_{plasma}</math>) для цефтароліну й авібактаму становили 0,99 та 0,82 відповідно. Це свідчить про те, що цефтаролін та авібактам добре проникають в інфіковані тканини. Концентрації в тканинах приблизно дорівнювали концентрації незв'язаних препаратів у плазмі крові. Середні (<math>\pm</math> СВ) концентрації цефтароліну й авібактаму в тканинах через 8 годин становили <math>1910,4 \pm 1016,6</math> нг/мл та <math>1695,1 \pm 1115,6</math> нг/мл відповідно.</p>
---------------------------	---

**DocuSigned by:**

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

1A2252AF904E4A4...

(П. І. Б.)

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №2**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Емблавео порошок для концентрату для розчину для інфузій, 1,5 г/0,5 г
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA
3. Виробник	Пфайзер Сервіс Компані БВ, Бельгія / Pfizer Service Company BV, Belgium Хоспіра Австралія Пті Лтд Австралія / Hospira Australia Pty Ltd Australia
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Багатоцентрове відкрите однодозове дослідження фази I для оцінки фармакокінетики цефтароліну фосамілу/авібактаму в дорослих з підвищеним нирковим кліренсом; CXL-РК-04
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 24 серпня 2012 р. до 30 березня 2013 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати Америки та Австралія
9. Кількість досліджуваних	Фактична: набрано 12
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Первинна</b> Оцінити ФК профілі цефтароліну та авібактаму після одноразового внутрішньовенного введення CXL <sup>1</sup> у

<sup>1</sup> Цефтаролін фосаміл-авібактам

	<p>дорослих із підвищеним нирковим кліренсом (ПНК)<sup>2</sup> та сепсисом.</p> <p><b>Вторинна</b> Оцінити безпечність та переносимість одноразової дози внутрішньовенного CXL у дорослих із ПНК та сепсисом.</p>
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Це було багатоцентрове відкрите однодозове дослідження 1 фази для оцінки фармакокінетики, безпечності та переносимості CXL у дозі 600/600 мг у госпіталізованих дорослих із ПНК та ССЗВ<sup>3</sup> із підозрюваною або документально підтвердженою інфекцією (тобто сепсисом).</p> <p>Після включення кожен учасник отримав одноразову внутрішньовенну інфузію CXL у дозі 600/600 мг протягом 60 (± 5) хвилин у день 1 дослідження. Відбір фармакокінетичних зразків проводився в таких часових точках (± 5 хвилин) після початку інфузії CXL: 30, 60 (безпосередньо перед завершенням інфузії), 75 і 90 хвилин та 2, 4, 6, 8 і 12 годин. Зразок для аналізу сироваткового креатиніну був зібраний під час або якомога ближче до останнього забору зразків для фармакокінетичного аналізу (останній ФК СК) для визначення можливості оцінки. Зразки плазми крові аналізували на предмет концентрації цефтароліну, цефтароліну фосамілу (проліки), цефтароліну М-1 (неактивний метаболіт) та авібактаму за допомогою валідованого методу аналізу. Оцінка безпечності в період подальшого спостереження проводилася після закінчення дослідження (ЗД; через 24–36 годин після останньої процедури дослідження).</p> <p>Усі учасники, які передчасно припинили участь у дослідженні (за винятком учасників, які відкликали згоду), повинні були пройти фармакокінетичні оцінки та оцінки й процедури ЗД, передбачені протоколом. Учасників, які відкликали згоду, заохочували пройти оцінки ЗД та фармакокінетичні оцінки на момент відкликання.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<p>1. Дорослі чоловіки та жінки віком від <math>\geq 18</math> до <math>\leq 55</math> років.</p> <p>2. Пацієнти з ПНК, що визначається як:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ розрахунковий кліренс креатиніну <math>\geq 115</math> мл/хв (обчислений за допомогою модифікованої формули Кокрофта–Голта, перед збором сечі для вимірювання);</li> <li>○ вимірний кліренс креатиніну <math>\geq 140</math> мл/хв (зі збору сечі протягом [щонайменше] 8 годин).</li> </ul>


<sup>2</sup> Підвищений нирковий кліренс

<sup>3</sup> Синдром системної запальної відповіді

	<p>3. Госпіталізовані пацієнти та пацієнти з діагнозом сепсис, що визначається як:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ССЗВ, що визначається наявністю щонайменше 2 із таких критеріїв: <ul style="list-style-type: none"> <li>• температура (оральна, ректальна, тимпанічна або внутрішня температура тіла) &gt; 38,5 °C або &lt; 35,0 °C;</li> <li>• частота серцевих скорочень &gt; 90 ударів/хв;</li> <li>• частота дихання &gt; 20 вдихів/хв або парціальний тиск вуглекислого газу в артеріальній крові &lt; 32 мм рт. ст.;</li> <li>• лейкоцитоз (&gt; 12 000 лейкоцитів/мм<sup>3</sup>), лейкопенія (&lt; 4000 лейкоцитів/мм<sup>3</sup>) або бандемія (&gt; 10 % незрілих нейтрофілів (паличкоядерних) незалежно від загальної кількості лейкоцитів у периферичній крові);</li> </ul> </li> </ul> <p>а також</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ документально підтверджена або ймовірна інфекція.</li> </ul> <p>4. Необхідність в постійному катетері сечового міхура згідно зі стандартом лікування (до завершення збору сечі).</p> <p>5. Наявність достатнього внутрішньосудинного доступу (периферичного або центрального) для введення досліджуваного препарату.</p> <p>6. Негативний тест сечі на вагітність (для жінок, здатних до дітонародження, включаючи тих, в яких менопауза наступила &lt; 2 років тому).</p> <p>7. Учасниці, здатні до дітонародження, включаючи тих, в яких менопауза наступила менше ніж 2 роки тому, повинні бути готові дотримуватися статевого утримання або використовувати подвійні методи контрацепції (наприклад, презерватив або діафрагму зі сперміцидною піною чи гелем) під час дослідження та протягом щонайменше 28 днів після інфузії досліджуваного препарату.</p> <p>8. Надана письмова інформована згода учасника або іншого законного(-их) представника(-ів).</p> <p>Критерії виключення див. у Звіті про клінічне дослідження</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>СХЛ для ін'єкцій, 600 мг цефтароліну фосамілу/600 мг авібактаму, внутрішньовенна інфузія</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Немає</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Застосування пробенециду не дозволялося протягом 3 днів перед інфузією досліджуваного препарату і до моменту отримання останнього зразка для оцінки ФК. Початок терапії триметопримом/сульфаметоксазолом або циметидином протягом 24 годин з моменту інфузії</p>

	досліджуваного препарату до забору останнього ФК зразка не дозволявся. Супутня системна антибактеріальна терапія для лікування підозрюваної або підтвердженої інфекції чи для профілактики дозволялася. Усі інші супутні лікарські засоби та поживні речовини, необхідні для здоров'я та добробуту учасника, були дозволені.
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовно.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпечність оцінювали протягом усього дослідження шляхом моніторингу ПР, оцінки основних показників життєдіяльності, сатурації киснем, необхідності допоміжної штучної вентиляції легенів, застосування супутніх лікарських засобів та проведення лабораторних оцінок.
18. Статистичні методи	<p><b>Безпечність.</b> Аналізи для оцінки безпечності були проведені на популяції для оцінки безпечності. Частота ПР, що виникли після початку лікування (ПРВПЛ), була представлена за системно-органими класами (СОК) та термінами переважного використання відповідно до Медичного словника для регуляторної діяльності, зв'язку з СХЛ та ступенем тяжкості. Описова статистика спостережуваних результатів і змін від моменту скринінгу/вихідного рівня була представлена для клініко-лабораторних показників і основних показників життєдіяльності; зміни від передінфузійного до постінфузійного стану в день 1 дослідження також були представлені для основних показників життєдіяльності. Була узагальнена частота потенційно клінічно значущих (ПКЗ) лабораторних результатів закінчення дослідження (ЗД) (ЗД відносно скринінгу/вихідного рівня) та основних показників життєдіяльності (як під час ЗД відносно скринінгу/вихідного рівня, так і постінфузійного стану відносно передінфузійного в день 1 дослідження).</p> <p><b>Фармакокінетика.</b> Концентрації в плазмі крові та ФК параметри були узагальнені для придатних для оцінки популяцій з використанням описової статистики, включаючи кількість спостережень, арифметичне середнє значення, медіану, СВ, геометричне середнє значення, коефіцієнт варіації у відсотках, мінімум та максимум. Фармакокінетичні параметри були перелічені для популяції оцінки ФК, але учасники, які не підлягали оцінці, не були включені в розрахунки описової статистики.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Когорта 1 Стать: 9 Ч/3 Ж Середнє значення ± СВ: 34,08 ± 12,61 Б/Ч/інша: 8/0/4

20. Результати ефективності	Не застосовано.
21. Результати безпеки	<p>Дванадцять (12) учасників отримали СХЛ і були включені до популяції для оцінки безпечності. У 8 учасників (66,7 %) було зареєстровано <math>\geq 1</math> побічної реакції, що виникла після початку лікування (ПРВПЛ). ПРВПЛ у вигляді анемії виникла у 2 учасників, і жодна інша реакція не була зареєстрована у <math>&gt; 1</math> учасника. Більшість ПРВПЛ були легкого або помірного ступеня тяжкості; у 1 учасника була зареєстрована тяжка ПРВПЛ (анемія). ПРВПЛ, пов'язаних із досліджуванним препаратом, зареєстровано не було. Жоден учасник не припинив участь у дослідженні через ПРВПЛ, і в жодного учасника не було зареєстровано СПР або летального наслідку під час дослідження.</p> <p>Середні зміни між значеннями клініко-лабораторних показників при скринінгу/вихідному рівні та ЗД були загалом незначними та не вважалися клінічно значущими.</p> <p>У жодного учасника не було ПКЗ значень клінічних лабораторних показників після вихідного рівня. В одного учасника було зареєстровано підвищення рівня печінкового ферменту (аспартатамінотрансферази (АСТ)) після вихідного рівня; значення АСТ на вихідному рівні було вище нормального діапазону. Жоден учасник не відповідав потенційним критеріям закону Хая.</p> <p>Середні зміни між значеннями основних показників життєдіяльності при скринінгу/вихідному рівні та ЗД не вважалися клінічно значущими. Також середні зміни між значеннями основних показників життєдіяльності до інфузії та після інфузії не вважалися клінічно значущими. У жодного учасника не спостерігалось ПКЗ значень основних показників життєдіяльності при ЗД. В одного учасника спостерігалися ПКЗ значення основних показників життєдіяльності після інфузії (підвищений систолічний і діастолічний артеріальний тиск) порівняно з показниками до інфузії у день 1 дослідження. В учасника в цей день спостерігалася ПРВПЛ легкого ступеня у вигляді виділень з рани, яке тривало до кінця дослідження.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Дані оцінки безпечності з цього дослідження свідчать про те, що СХЛ загалом добре переносився учасниками з ПНК та сепсисом. ФК дані з цього дослідження демонструють більш швидкий кліренс як цефтароліну, так і авібактаму в учасників з ПНК та сепсисом порівняно зі здоровими суб'єктами з нормальною функцією нирок. Дані цього дослідження будуть використані в аналізах популяційної ФК та досягнення цільових показників, щоб визначити, чи доцільне</p>

	коригування дози у пацієнтів з ПНК та сепсисом для підтримки адекватного досягнення цільових показників ФК/фармакодинаміки. Результати цих аналізів будуть представлені окремо.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p> DocuSigned by: 1A2252AF904E4A4... (підпис)</p> <p>Тетяна Ільченко</p> <p>(П. І. Б.)</p>

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про клінічне випробування №1**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Емблавео порошок для концентрату для розчину для інфузій, 1,5 г/0,5 г
2. Заявник	Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн, США / Pfizer H.C.P. Corporation, USA
3. Виробник	Пфайзер Сервіс Компані БВ, Бельгія / Pfizer Service Company BV, Belgium Хоспіра Австралія Пті Лтд Австралія / Hospira Australia Pty Ltd Australia
4. Проведені дослідження:	<b>так</b> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб з фіксованою комбінацією
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження фази I для оцінки безпеки, переносимості й фармакокінетики одноразових і багаторазових внутрішньовенних доз цефтароліну фосамілу та NXL104 у здорових добровольців; CXL-РК-01
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	З 21 липня 2009 р. до 26 жовтня 2009 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Сполучені Штати
9. Кількість досліджуваних	запланована: - фактична: 60 набраних учасників
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<b>Частина А</b> Оцінити безпеку, переносимість і фармакокінетику цефтароліну та NXL104 після одночасного застосування одноразової внутрішньовенної дози цефтароліну фосамілу (проліки цефтароліну) та NXL104 у здорових добровольців. <b>Частина В</b>

	Оцінити безпеку, переносимість і фармакокінетику цефтароліну та NXL104 після одночасного застосування багаторазових внутрішньовенних доз цефтароліну фосамілу та NXL104 протягом 10 днів у здорових добровольців.
11. Дизайн клінічного випробування	<p>Це було одноцентрове рандомізоване дослідження, що складалося з 2 частин, за участю 60 здорових добровольців. Частина А являла собою відкрите, 3-стороннє перехресне дослідження одноразової дози, в якому пацієнти отримували 3 курси лікування в рандомізованому порядку, розділені 5-денним періодом виведення. Частина В являла собою рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване 10-денне дослідження багаторазових доз.</p> <p>Частина А: загалом 12 учасників отримували кожен із зазначених далі курсів лікування в рандомізованому порядку, розділених 5-денним періодом вимивання.</p> <p><b>Курс лікування А:</b> разова доза 600 мг цефтароліну фосамілу шляхом в/в інфузії протягом 60 хвилин.</p> <p><b>Курс лікування В:</b> разова доза 600 мг NXL104 шляхом в/в інфузії протягом 60 хвилин.</p> <p><b>Курс лікування С:</b> разова доза 600 мг цефтароліну фосамілу та 600 мг NXL104 шляхом в/в інфузії протягом 60 хвилин.</p> <p>Частина В: загалом 48 учасників були рандомізовані в одну із зазначених далі 4 когорт (9 на активному препараті та 3 на плацебо в кожній когорті).</p> <p><b>Когорта 1:</b> 600 мг цефтароліну фосамілу та 600 мг NXL104 або плацебо кожні 12 годин протягом 10 днів шляхом в/в інфузії протягом 60 хвилин.</p> <p><b>Когорта 2:</b> 400 мг цефтароліну фосамілу та 400 мг NXL104 або плацебо кожні 8 годин протягом 10 днів шляхом в/в інфузії протягом 60 хвилин.</p> <p><b>Когорта 3:</b> 900 мг цефтароліну фосамілу та 900 мг NXL104 або плацебо кожні 12 годин протягом 10 днів за допомогою в/в інфузії протягом 60 хвилин.</p> <p><b>Когорта 4:</b> 600 мг цефтароліну фосамілу та 600 мг NXL104 або плацебо кожні 8 годин протягом 10 днів шляхом в/в інфузії протягом 60 хвилин</p>
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Підписали письмову форму інформованої згоди (ФІЗ) перед проведенням будь-яких процедур дослідження.</li> <li>2. Здорові чоловіки або жінки віком від 18 до 45 років включно.</li> <li>3. Для жінок — негативний сироватковий тест на вагітність (<math>\beta</math>-ХГЧ) під час скринінгу та негативний сироватковий тест або тест сечі на вагітність в 1-й день.</li> <li>4. Для жінок, здатних до дітонародження, або жінок, у яких минуло менше 2 років після настання</li> </ol>

	<p>менопаузи — згода на використання високоефективних подвійних бар'єрних методів контрацепції (наприклад, презерватив плюс діафрагма) та дотримання цих методів під час участі в цьому дослідженні.</p> <p>5. Мали нормальні або такі що відрізняються від норми, але клінічно значущі результати загального аналізу крові, біохімічного аналізу сироватки крові, загального аналізу сечі (ЗАС), оцінки основних показників життєдіяльності, ЕКГ або фізикального обстеження.</p> <p>6. Негативні результати тестів на поверхневий антиген вірусу гепатиту В, антитіла класу імуноглобулінів М до ядерного антигена вірусу гепатиту В, антитіла до вірусу гепатиту С, значення швидких плазмових реактивів/VDRL та антитіла до вірусу імунодефіциту людини 1-го типу.</p> <p>7. Пацієнт мав бути некурящим (ніколи не курив або не курив протягом останніх 2 років).</p> <p>8. Індекс маси тіла (ІМТ) <math>\geq 18 \text{ кг/м}^2</math> та <math>\leq 30 \text{ кг/м}^2</math>.</p> <p>9. Частота пульсу лежачи на спині не більше 100 уд/хв і не менше 50 уд/хв під час оцінки основних показників життєдіяльності під час скринінгу.</p> <p>Ключові критерії виключення див. у Звіті про клінічне дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Цефтароліну фосаміл, 600 мг у флаконі, в/в інфузія та NXL104, 600 мг у флаконі, в/в інфузія
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Монокомпоненти Цефтароліну фосаміл, 600 мг у флаконі, в/в інфузія NXL104, 600 мг у флаконі, в/в інфузія Фізіологічний розчин плацебо, в/в інфузія
15. Супутня терапія	Під час дослідження не було дозволено застосовувати жодних супутніх препаратів, окрім тих, що були необхідні для лікування побічних реакцій (ПР).
16. Критерії оцінки ефективності	Не застосовно. Дослідження проводилося за участю здорових добровольців.
17. Критерії оцінки безпеки	Змінні безпеки, включно з побічними реакціями (ПР), клініко-лабораторні показники, основні показники життєдіяльності, електрокардіографічні (ЕКГ) параметри та результати фізикального обстеження, були узагальнені для учасників, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату.
18. Статистичні методи	Це дослідження було пошуковим і тому не може бути використане для статистичного аналізу. Для оцінки фармакокінетичних (ФК) параметрів (наприклад, площа під кривою залежності концентрації в плазмі крові від часу (AUC), максимальна концентрація препарату в плазмі ( $C_{\text{max}}$ ), кінцевий період напіввиведення ( $T_{1/2}$ )) розраховували

	<p>показники описової статистики. Усі дані були узагальнені за лікуванням або групами лікування. У частині А ФК параметри порівнювали за допомогою дисперсійного аналізу з використанням SAS версії 9.1.3 (або новішої) на операційній системі UNIX. ФК-параметри цефтароліну, цефтароліну фосамілу та цефтароліну М-1 після введення цефтароліну фосамілу одночасно з NXL104 (експериментальне лікування) порівнювали з ФК параметрами цих аналітів після введення тільки цефтароліну фосамілу (референтне лікування). Крім того, ФК параметри для NXL104 після введення NXL104 одночасно із цефтароліну фосамілом (експериментальне лікування) порівнювали з ФК параметрами для NXL104 після введення тільки NXL104 (референтне лікування). Статистичні висновки ґрунтувалися на логарифмічно перетворених значеннях для параметрів <math>C_{max}</math> та AUC. Було побудовано двосторонній 90%-й довірчий інтервал для співвідношення середніх геометричних значень <math>C_{max}</math> та AUC під час експериментального та референтного лікування. Час досягнення максимальної концентрації препарату в плазмі крові (<math>T_{max}</math>) для експериментального та референтного лікування порівнювали за допомогою знакового рангового критерію Вілкоксона. У частині В надано описову статистику для всіх ФК-параметрів цефтароліну, цефтароліну фосамілу (проліків), цефтароліну М-1 і вільної кислоти NXL104 для учасників із популяції, в якій проводився ФК-аналіз.</p> <p>Змінні безпеки, включно з ПР, клініко-лабораторні показники, основні показники життєдіяльності, електрокардіографічні (ЕКГ) параметри та результати фізикального обстеження, були узагальнені для учасників, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату.</p> <p>Для учасників, які завершили дослідження, було надано описову статистику для ФК-параметрів</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p><b>Частина А</b>  Стать: 6 Ч/6 Ж  Середній вік (<math>\pm</math> СВ): 29,3 <math>\pm</math> 7,2 року  Раса (Б/Ч/інша): 11/1/0</p> <p><b>Частина В</b>  Стать: 24 Ч/24 Ж  Середній вік (<math>\pm</math> СВ): 30,7 <math>\pm</math> 6,2 року  Раса (Б/Ч/інша): 41/5/2</p>
20. Результати ефективності	Не застосовано.

## 21. Результати безпеки

Під час дослідження про серйозні ПР (СПР) або летальні випадки не повідомлялося. У частині А (одноразове застосування) не було випадків припинення застосування препарату через побічні реакції, що виникли після початку лікування (ПРВПЛ), а у 2 учасників (5,6 %), які отримували досліджуваний препарат у частині В (багаторазове дозування), застосування препарату було припинено через ПРВПЛ через 9 днів повторного введення. Загалом 7 (58,3 %) учасників повідомили про 12 ПРВПЛ під час дослідження в частині А, причому найчастішою ПРВПЛ був головний біль. У частині В 46 учасників (95,8 %) повідомили про 307 ПРВПЛ, з них 252 ПРВПЛ у 34 з 36 (94,4 %) учасників, які отримували досліджуваний препарат, та 55 ПРВПЛ у 12 з 12 (100 %) учасників, які отримували плацебо. Типи ПРВПЛ та окремі ПРВПЛ, що спостерігалися в кожній групі лікування, не виявили жодної клінічно значущої закономірності. Більшість ПРВПЛ були оцінені як легкі за ступенем тяжкості, і жодна з них не була оцінена дослідником як тяжка. Найпоширенішими ПРВПЛ були легкі реакції в місці інфузії, про які повідомлялося в 34 із 36 (94,4 %) учасників, які отримували досліджуваний препарат, та в 9 із 12 (75 %) учасників, які отримували плацебо. Троє (3) з 12 (25 %) учасників у частині А мали клініко-лабораторні показники, що виходили за межі нормальних референтних діапазонів, а також потенційно клінічно значущі (ПКЗ) в результатах клініко-лабораторних аналізів під час дослідження. Жоден з аномальних або оцінюваних як ПКЗ клініко-лабораторних показників не був визнаний дослідником клінічно значущим, і жоден із них не був зареєстрований як ПРВПЛ. Десять (10) учасників у частині В мали оцінювані як ПКЗ відхилення від норми результатів клініко-лабораторних аналізів після вихідного рівня: 9 із 36 (25 %) учасників у групах лікування досліджуваним препаратом та 1 із 12 (0,8 %) учасників у групах плацебо. Один ПКЗ випадок низького абсолютного числа нейтрофілів у пацієнта в групі лікування ІІІ було визнано клінічно значущим і він був зареєстрований як ПРВПЛ. У жодного пацієнта із частини В не було виявлено оцінюваних як ПКЗ відхилень від норми основних показників життєдіяльності. Оцінювані як ПКЗ відхилення від норми основних показників життєдіяльності були виявлені в 10 учасників із частини В: у 6 з 36 (16,7 %) учасників у групах лікування досліджуваним препаратом та в 4 із

	<p>12 (33 %) учасників у групах лікування плацебо. Жодне з оцінюваних як ПКЗ відхилень від норми основних показників життєдіяльності в частині В не було визнано дослідником клінічно значущим і не було зареєстровано як ПРВПЛ.</p> <p>Жодні відхилення від норми основних показників ЕКГ і жодні зміни ЕКГ із моменту скринінгу не були визнані клінічно значущими ні в частині А, ні в частині В дослідження. У жодного учасника не було виявлено відхилень від норми результатів фізикального обстеження в частині А. У 2 учасників у частині В були виявлені відхилення від норми в результатах фізикального обстеження, пов'язані з ПРВПЛ.</p> <p>Цефтароліну фосаміл і NXL104 були загалом безпечними та добре переносилися в разі одночасного застосування в загальній добовій дозі до 1800 мг (кожні 8 годин або кожні 12 годин) у здорових добровольців.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Під час дослідження про серйозні ПР (СПР) або летальні випадки не повідомлялося. У частині А (одноразове застосування) не було випадків припинення застосування препарату через ПР, а 2 (5,6 %) пацієнти, які отримували досліджуваний препарат у частині В (багаторазове дозування), припинили його застосування через ПРВПЛ. У частині А 7 учасників повідомили про 12 ПРВПЛ, найчастішою з яких був головний біль. У частині В 46 (95,8 %) учасників повідомили про 307 ПРВПЛ, а найпоширенішими ПРВПЛ були реакції в місці інфузії. Типи ПРВПЛ та окремі ПРВПЛ, що спостерігалися в кожній групі лікування, не виявили жодної клінічно значущої закономірності. Усі ПРВПЛ вважалися легкого або помірного ступеня тяжкості. Жодне з відхилень від норми клініко-лабораторних показників не було визнано дослідником клінічно значущим, і лише 1 з них було зареєстровано як ПРВПЛ — низька абсолютна кількість нейтрофілів у пацієнта з групи лікування ІІІ в частині В. У жодного учасника з частини А не було оцінюваних як ПКЗ відхилень показників життєдіяльності, причому 10 учасників із частини В мали оцінювані як ПКЗ відхилення від норми основних показників життєдіяльності, але жодне з них не було визнано дослідником клінічно значущим, і жодне з них не було зареєстровано як ПРВПЛ. Жодні відхилення від норми показників ЕКГ та жодні зміни ЕКГ у результаті скринінгу не були визнані клінічно значущими ні в частині А, ні в частині В дослідження. У жодного пацієнта не було виявлено відхилень від норми результатів фізикального обстеження в частині А, а у 2 учасників у частині В</p>

були виявлені відхилення від норми в результатах фізикального обстеження, зумовлені розвитком ПР. Цефтароліну фосаміл і NXL104 були загалом безпечними та добре переносилися в загальній добовій дозі до 1800 мг (кожні 8 годин або кожні 12 годин) у здорових добровольців.

Після в/в введення одноразової дози цефтароліну фосамілу окремо або в комбінації з одноразовою дозою NXL104 концентрації цефтароліну фосамілу, цефтароліну та цефтароліну М-1 у плазмі крові визначалися вже через 20 хвилин після початку інфузії. Цефтароліну фосаміл швидко перетворювався в активну форму — цефтаролін. Концентрації цефтароліну фосамілу, як правило, визначалися лише протягом години після закінчення в/в інфузії і не виявлялися в сечі. Тому параметри виведення цефтароліну фосамілу із сечею не визначалися. Значення  $T_{1/2}$  цефтароліну та цефтароліну М-1 становили приблизно 2–3 години та 3–5 годин відповідно. Відсоток дози, що виводився із сечею, становив від 32 % до 73 % для цефтароліну та від 3 % до 10 % для цефтароліну М-1. ФК параметри для цефтароліну та цефтароліну М-1 були порівнюваними з параметрами, отриманими в попередніх дослідженнях. Значення  $T_{1/2}$  NXL104 становило приблизно 1–3 години, і приблизно 90 % дози виводилося із сечею в разі введення дози 600 мг. Значущих відмінностей у системній експозиції цефтароліну під час застосування окремо або в комбінації з разовою дозою NXL104 виявлено не було. Аналогічно, не було виявлено відмінностей у системній експозиції NXL104 під час застосування окремо або в комбінації з разовою дозою цефтароліну фосамілу. Отже, жодної ФК-взаємодії між цефтароліну фосамілом і NXL104 під час одночасного застосування цих препаратів виявлено не було.

Після кількох доз цефтароліну фосамілу та NXL104, які вводилися одночасно шляхом 1-годинної внутрішньовенної інфузії, кожні 8 годин або кожні 12 годин протягом 10 днів, стаціонарний стан досягався до 9-го дня. Співвідношення накопичення значень AUC у плазмі крові з 1-го по 10-й день становило приблизно від 0,93 до 1,41, від 0,76 до 1,50 та від 0,80 до 1,43 для цефтароліну, цефтароліну М-1 і NXL104 відповідно. Ці дані свідчать про те, що в разі застосування досліджуваних препаратів у дозі до 1800 мг на добу за схемами кожні 8 годин або кожні 12 годин помітного накопичення не відбувалося. Нормалізовані за дозою значення  $C_{max}$  та  $AUC_{0-24}$  для

	<p>цефтароліну, цефтароліну М-1 та NXL104 були подібними в усіх схемах дозування в цьому дослідженні. Приблизно 57 % (47,0–70,8 %) дози цефтароліну фосамілу виводилося із сечею у вигляді цефтароліну на 1-й та 10-й день. Відсоток дози, що виводиться із сечею у вигляді цефтароліну, не залежить від дози. Приблизно 7 % дози цефтароліну фосамілу виводилося із сечею у вигляді цефтароліну М-1 на 1-й день і приблизно 8 % — на 10-й день, якщо припустити, що цефтаролін повністю метаболізувався до цефтароліну М-1. Виявляється, що нирковий кліренс цефтароліну М-1 також не залежить від дози; приблизно від 50 % до 100 % дози NXL104 виводилося із сечею. Виявляється, що нирковий кліренс NXL104 не залежить від дози. ФК-параметри для цефтароліну та NXL104 були подібними на 1-й і 10-й день, що свідчить про те, що одночасне застосування цих лікарських препаратів протягом 10 днів не впливає на фармакокінетику жодного з них.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Signed by: DocuSigned by: 1A2252AF904E4A4... ДОКУМЕНТІВ</p> <p>(підпис) Тетяна Іль (П. І. Б.)</p>