

Annex 30
to the Procedure of registration materials examination of medicinal products,
submitted for state registration (re-registration),
as well as expert review of material for changes to registration materials
during the validity of the registration certificate
(art. 4, section IV)

Clinical research report No 45

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid
2. The applicant	Baxter SA, Belgium
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium
4. the undertaken study:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	The Safety and Efficacy of Desflurane During General Anesthesia in Surgical Patients
6. Phase of clinical research	I-653-13 Phase III
7. Time frame of clinical research	15 Feb 1991 – 17 Mar 1993
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: 1200 subjects Enrolled: 792 subjects Treated: 788 subjects Analyzed for Efficacy: 783 subjects Analyzed for Safety: 783 subjects
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To evaluate the safety and efficacy of desflurane in subjects undergoing elective intra-abdominal, urologic, orthopedic,

	plastic, ear-nose-throat, or gynecologic surgery.
11. Clinical research design	Multi-center, open-label study
12. Main inclusion criteria	Male or female subjects, 18 years or older, with an American Society of Anesthesiologists (ASA) status of I, II or III, and who were undergoing elective intra-abdominal, urologic, orthopedic, ear-nose-throat, plastic, or gynecologic surgery.
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	<p>Anesthesia Induction: Subjects received thiopental or thiamylal in sufficient dose to induce loss of eyelash reflex.</p> <p>Anesthesia Maintenance: Following induction, subjects were maintained with 50-60% N₂O/50-40% O₂/end-tidal concentration 6.0% desflurane. End-tidal concentrations were measured and reductions or increases of desflurane were administered according the protocol for maintenance of anesthesia, and increases/decreases in blood pressure or heart rate.</p> <p>Desflurane is a nonflammable liquid administered via vaporizer.</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	N/A
15. Concomitant therapy	There are not restrictions on other peri-operative or post-operative medications. All concomitant medications given will be recorded on the appropriate case report form.
16. Efficacy evaluation criteria	Anesthesia maintenance, hemodynamics, emergence, and recovery variables
17. Safety assessment criteria	Adverse events (AEs), respiratory and laboratory parameters
18. Statistical methods	<p>The demographic data, including age, race, sex, ASA status, height, and weight are summarized. Duration of exposure to inhalation agents is also summarized.</p> <p>Efficacy: All treated subjects were included in the assessment of efficacy. Significant parameters related to efficacy are tabulated and summarized without statistical tests. Efficacy endpoints included assessments of</p>

subject response to inhalation agents during surgery and subject emergence from anesthesia post-surgery. Descriptive statistics were calculated for hemodynamic and respiratory parameters (diastolic and systolic blood pressure [DBP, SBP], heart rate (HR), and oxygen saturation [SaO₂]); intra-operative variables (end-tidal concentrations [mean and peak], fentanyl administration, and subjects requiring post-operative narcotics) and anesthesia emergence parameters (duration from cessation of inhalation to eye opening and to the time the subject was able to respond to commands [e.g., squeeze my finger, tell me your name, and tell me your date of birth], and duration from recovery room arrival to subject fitness for discharge). Intra-operative recall was also assessed. Hemodynamic and respiratory parameters are summarized during pre-induction, induction, and post-incision study phases. The within-subject mean, peak, and minimum value during the induction and post-incision phases are summarized by treatment group using statistics (e.g., mean, SD, percentiles, minimum, and maximum). Durations are summarized using median, mean, SD, minimum, and maximum. Number and percent are used to summarize dichotomous variables (e.g., subjects requiring fentanyl).

Safety: Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). All treated subjects were included in the assessment of safety. An overall summary of subjects with an AE is provided. Adverse events are also sorted into categories of severe AEs, AEs which were at least remotely related to study medication, AEs which led to discontinuation from the study, and AEs resulting in death. All reported AEs are summarized by system organ class (SOC), preferred term, and treatment group. Summaries included the number and percentage of subjects reporting the event. All AEs are listed and specific listings were also produced for significant AEs (e.g., severe AEs, AEs considered related [remotely, possibly, or probably] to study drug, and AEs leading to discontinuation from the study and/or hospitalization).

19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)

Total 792 subjects enrolled; 788 treated; 783 subjects finished the study. The mean age of the subjects was 39.7 years. Most subjects were Caucasians (587 [74.5%] subjects) and female (488 [61.9%] subjects). Most subjects had an ASA score of I (451 [57.2%] subjects) or II (316 [40.1%] subjects).

20. Efficiency results

Mean duration of exposure to desflurane was 98.2 minutes; median 82.0 minutes.

Mean SBP decreased from 131.2 mmHg at baseline to 113.2 mmHg at induction (average), which was a mean of 12.7% below baseline. At post-incision (average), mean SBP was 112.1 mmHg (mean of 13.3% below baseline). Mean DBP decreased from 75.5 mmHg at baseline to 65.6 mmHg at induction (average), which was a mean of 12.2% below baseline. At post-incision (average), mean DBP was 63.3 mmHg (mean of 15.0% below baseline). Mean HR increased from 77.2 beats per minute (BPM) at baseline to 80.6 BPM at induction (average), which was a mean of 6.6% above baseline. At post-incision (average), mean HR was 76.3 BPM (mean of 0.9% above baseline). Mean O₂ saturation increased from 98.4% at baseline to 99.0% at induction (average), and at post-incision (average), mean O₂ saturation was 98.6%.

Means of the average and peak end-tidal concentrations of desflurane were 4.87% and 7.35%, respectively, and the average mean concentration during the last 15 minutes of anesthesia was 3.84%. A total of 353 (44.9%) subjects received fentanyl intra-operatively for control of light anaesthesia or increased BP or HR.

The median duration from cessation of inhalation agent to eye opening was 7.0 minutes; the median time for the subject to follow commands was as follows: squeeze a finger, 8.5 minutes; say his/her name, 10.0 minutes; say his/her birth date, 11.0 minutes. The median duration from recovery room arrival to fitness for discharge was 71.0 minutes. A total of 111 (14.2%) subjects required the use of narcotics postoperatively and 1 (0.1%) subject reported intraoperative recall

21. Safety results

- A total of 469 (59.5%) subjects experienced at least 1 AE during the study.
- The most frequently reported AEs were nausea (38.7%), vomiting (17.9%), hypotension (8.0%), hypertension (4.9%), and chills (4.9%).
- A total of 21 (2.7%) subjects experienced at least 1 severe AE. Most severe AEs were gastrointestinal disorders and included nausea (7 subjects) and vomiting (4 subjects).
- A total of 438 (55.6%) subjects experienced an AE that was reported to be related to study drug (remotely, possibly, or probably). The most frequent AEs that were reported to be related to study drug were nausea (35.9%), vomiting (17.3%), hypotension (7.4%), and chills (4.7%).
- A total of 3 (0.4%) subjects experienced AEs that led to discontinuation of study drug. The events included hypotension (1 subject), hypertension (1 subject), and lung disorder and cough (1 subject). The event of hypotension was considered by the investigator to be definitely related to study drug; cough and lung disorder were considered to be either probably or possibly related to study drug; and hypertension was considered to be remotely related to study drug. All subjects either improved or recovered from the events
- Five subjects were hospitalized due to an AE. The events included dizziness (2 events), nausea and vomiting, confusional state, and hypotension.
- No subject died during this study.

22. Conclusion (evaluation)

The efficacy data were consistent with the current efficacy labeling of desflurane. Treatment with desflurane was safe and well tolerated in subjects undergoing elective intra-abdominal, urologic, orthopedic, ear-nose-throat, plastic, or gynecologic surgery. Safety data collected in this study are consistent with the current safety labeling of desflurane, and did not identify any new safety signals or patterns.

Applicant (holder of
registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica
Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 19:03 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

(Name)

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 № 45

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина			
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія			
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія			
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина			
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Безпека та ефективність десфлурану під час загальної анестезії у хірургічних пацієнтів I-653-13			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III			
7. Період проведення клінічного випробування	15 лютого 1991 р. – 17 березня 1993 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 1200 пацієнтів. Були включені в дослідження: 792 пацієнти. Отримали препарат: 788 пацієнтів. Проаналізовано щодо ефективності: 783 пацієнти. Проаналізовано щодо безпеки: 783 пацієнти.			



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУ
КІНАУРСЬ Н.В.**

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку та ефективність десфлурану у пацієнтів, яким проводяться планові інтраабдомінальні, урологічні, ортопедичні, пластичні, отоларингологічні або гінекологічні операції.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове відкрите дослідження
12. Основні критерії включення	Пацієнти чоловічої або жіночої статі, віком від 18 років, зі статусом за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) I, II або III, які підлягають плановим інтраабдомінальним, урологічним, ортопедичним, отоларингологічним, пластичним або гінекологічним операціям.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Індукція анестезії: пацієнти отримували тіопентал або тіамілал у дозі, достатній для того, щоб викликати втрату війкового рефлексу.</p> <p>Підтримання анестезії: після індукції анестезію підтримували за допомогою 50–60 % N₂O/50–40 % O₂/десфлурану в концентрації в кінці видиху 6,0 %. Вимірювали концентрацію в кінці видиху і зменшували або збільшували дозу десфлурану відповідно до протоколу підтримання анестезії, а також до підвищення/зниження артеріального тиску або частоти серцевих скорочень.</p> <p>Десфлуран – це незайма рідина, що вводиться через випарник.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Н/Д
15. Супутня терапія	Не було обмежень щодо застосування інших лікарських засобів до або після операції. Всі застосовані супутні лікарські засоби записані у відповідній індивідуальній реєстраційній карті.
16. Критерії оцінки ефективності	Підтримання анестезії, показники гемодинаміки, виходу та відновлення стану після анестезії.
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища (ПЯ), респіраторні та лабораторні параметри.
18. Статистичні методи	Узагальнено демографічні дані, включаючи вік, расу, стать, статус АТА, зріст і масу тіла. Також



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАХУРС Н.В. h

узагальнено тривалість впливу інгаляційного засобу.

Ефективність: усі пацієнти, які отримували лікарський засіб, були включені в аналіз ефективності. Значущі параметри, пов'язані з ефективністю, зведені в таблиці та узагальнені без проведення статистичних тестів. Кінцеві точки ефективності включали оцінку реакції пацієнта на інгаляційні засоби під час операції та вихід пацієнта з анестезії після операції. Описові статистичні показники були розраховані для гемодинамічних і респіраторних параметрів (діастолічний і систолічний артеріальний тиск [ДАТ, САТ], частота серцевих скорочень [ЧСС] і сатурація кисню [SaO₂]); інтраопераційних змінних (концентрації в кінці видиху [середня і максимальна], введення фентанілу і потреба пацієнта у введенні наркотичних засобів після операції) і параметрів виходу з наркозу (тривалість періоду від припинення інгаляції до моменту розплющування очей, а також до моменту, коли пацієнт зміг реагувати на команди [наприклад, стисніть мій палець, назвіть своє ім'я та дату народження], а також тривалість періоду від переводу в післяопераційну палату до готовності пацієнта до виписки). Також оцінювали інтраопераційні спогади. Гемодинамічні та респіраторні параметри узагальнені у фазі до індукції анестезії, індукції анестезії та після розрізу. Внутрішньосуб'єктні середні, максимальні та мінімальні значення у фазі індукції анестезії та після розрізу узагальнені за групами лікування з використанням статистичних показників (наприклад, середнє значення, стандартне відхилення [СВ], процентилі, мінімум і максимум). Тривалість підсумована з використанням медіани, середнього значення, СВ, мінімуму та максимуму. Кількість і відсоток використовували для узагальнення дихотомічних змінних (наприклад, пацієнтів, які потребують введення фентанілу).

Безпека: побічні явища кодували за Медичним словником для регуляторної діяльності (MedDRA). В оцінку безпеки були включені всі пацієнти, які отримали препарат. Наведено загальне резюме пацієнтів з ПЯ. Побічні явища також розподілені за категоріями тяжких ПЯ, ПЯ, які були принаймні віддалено пов'язані з досліджуваним препаратом, ПЯ, які призвели до припинення участі в дослідженні, та ПЯ, які призвели до летального наслідку. Всі зареєстровані ПЯ узагальнені за класом системи органів (КСО), терміном



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

	<p>переважного використання та групою лікування. Підсумки включають кількість та відсоток пацієнтів, які повідомили про явище. Створено перелік усіх ПЯ, а також окремі переліки значущих ПЯ (наприклад, тяжких ПЯ, ПЯ, що вважаються пов'язаними [віддалено, можливо або ймовірно] з досліджуваним препаратом, а також ПЯ, що призвели до припинення участі у дослідженні та/або госпіталізації).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Загалом у дослідження включено 792 пацієнти; 788 пацієнтів отримали препарат; 783 пацієнти завершили дослідження. Середній вік учасників становив 39,7 року. Більшість пацієнтів були європейської раси (587 [74,5 %]) та жіночої статі (488 [61,9 %]). Більшість пацієнтів мали статус АТА I (451 [57,2 %]) або II (316 [40,1 %]).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Середня тривалість впливу десфлурану становила 98,2 хвилини; медіана – 82,0 хвилини.</p> <p>Середній САТ знизився з 131,2 мм рт.ст. на вихідному рівні до 113,2 мм рт.ст. під час індукції анестезії (середньої), що було в середньому на 12,7 % нижче вихідного рівня. На момент розрізу (в середньому) середній САТ становив 112,1 мм рт.ст. (в середньому на 13,3 % нижче вихідного рівня). Середній ДАТ знизився з 75,5 мм рт.ст. на вихідному рівні до 65,6 мм рт.ст. під час індукції анестезії (середньої), що в середньому на 12,2 % нижче вихідного рівня. На момент розрізу (в середньому) середній ДАТ становив 63,3 мм рт.ст. (в середньому на 15,0 % нижче вихідного рівня). Середня ЧСС зросла з 77,2 уд/хв на вихідному рівні до 80,6 уд/хв під час індукції анестезії (середньої), що в середньому на 6,6 % вище вихідного рівня. На момент розрізу (в середньому) середня ЧСС становила 76,3 уд/хв (в середньому на 0,9 % вище вихідного рівня). Середня сатурація O₂ зросла з 98,4 % на вихідному рівні до 99,0 % під час індукції анестезії (середньої), а на момент розрізу (в середньому) середня сатурація O₂ становила 98,6 %.</p> <p>Середні значення середньої та максимальної концентрації десфлурану в кінці видиху становили 4,87 % та 7,35 % відповідно, а середнє значення середньої концентрації протягом останніх 15 хвилин анестезії становило 3,84 %. Загалом 353 (44,9 %) пацієнти отримали препарат під час</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРСЬ Н.В.

	<p>операції для контролю легкої анестезії або підвищених АТ чи ЧСС.</p> <p>Медіана тривалості періоду від припинення подачі інгаляційного засобу до розплющення очей становила 7,0 хвилин; медіана періоду до моменту, коли пацієнт міг виконувати команди була такою: стиснути палець – 8,5 хвилин; назвати своє ім'я – 10,0 хвилин; назвати дату народження – 11,0 хвилин. Медіана тривалості періоду від переводу в післяопераційну палату до готовності до виписки становила 71,0 хвилину. Загалом 111 (14,2 %) пацієнтів потребували застосування наркотичних засобів після операції, а 1 (0,1 %) пацієнт повідомив про інтраопераційні спогади.</p>
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Загалом у 469 (59,5 %) пацієнтів під час дослідження виникло щонайменше 1 ПЯ. • Найчастіше зареєстрованими ПЯ були нудота (38,7 %), блювання (17,9 %), артеріальна гіпотензія (8,0 %), артеріальна гіпертензія (4,9 %) та озноб (4,9 %). • Загалом у 21 (2,7 %) пацієнта спостерігалось щонайменше 1 тяжке ПЯ. Найтяжчі ПЯ були пов'язані з розладами з боку травної системи і включали нудоту (7 пацієнтів) та блювання (4 пацієнти). • Загалом у 438 (55,6 %) учасників виникли ПЯ, зареєстровані як пов'язані з досліджуваним препаратом (віддалено, можливо або ймовірно). Найчастішими ПЯ, пов'язаними із застосуванням досліджуваного препарату, були нудота (35,9 %), блювання (17,3 %), артеріальна гіпотензія (7,4 %) та озноб (4,7 %). • Загалом у 3 (0,4 %) пацієнтів спостерігалися ПЯ, які призвели до припинення застосування досліджуваного препарату. Ці явища включали артеріальну гіпотензію (1 пацієнт), артеріальну гіпертензію (1 пацієнт), а також розлади з боку легень та кашель (1 пацієнт). Дослідник вважав, що артеріальна гіпотензія була безперечно пов'язана із застосуванням досліджуваного препарату; кашель та легеневі розлади вважалися ймовірно або можливо пов'язаними з досліджуваним препаратом; а артеріальна гіпертензія вважалася віддалено пов'язаною з досліджуваним препаратом. Стан усіх пацієнтів або покращився, або відновився. • 1 пацієнт учасників були госпіталізовані у зв'язку з ПЯ. Явища включали запаморочення (2 випадки), нудоту та блювання, свідомості та артеріальну гіпотензію.



**ПЕРЕКЛАД УЗГОДЖЕНО
З ПІДЛІС З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУВ
КІНАХУРС Н.В.**

	<ul style="list-style-type: none"> Під час цього дослідження летальних випадків не зареєстровано.
22. Висновок (заклучення)	<p>Дані щодо ефективності узгоджувалися з поточними характеристиками ефективності десфлурану.</p> <p>Застосування десфлурану було безпечним і добре переносилося пацієнтами, яким виконували планові інтраабдомінальні, урологічні, ортопедичні, отоларингологічні, пластичні або гінекологічні операції. Дані з безпеки, зібрані в цьому дослідженні, відповідають поточним характеристикам з безпеки десфлурану і не виявили будь-яких нових сигналів або закономірностей щодо безпеки.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підпис: Джессіка Сватек</p> <p>Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 18.01.2024 19:03 CST</p> <p>E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)</p> <p>_____ (П. І. Б.)</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАХІС Н.В. h

Annex 30

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products,
submitted for state registration (re-registration),
as well as expert review of material for changes to registration materials
during the validity of the registration certificate
(art. 4, section IV)

Clinical research report No 46

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid
2. The applicant	Baxter SA, Belgium
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium
4. the undertaken study:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	The Safety and Efficacy of Desflurane During General Anesthesia in Surgical Patients I-653-13A
6. Phase of clinical research	Phase I
7. Time frame of clinical research	N/A
8. Countries where the clinical research was conducted	Ireland
9. The number of persons under investigation:	Planned: no data available Enrolled: 20 subjects Completed: 20 subjects
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To assess the speed of recovery, hemodynamic stability and side effect profile for patients undergoing desflurane anesthesia for general surgery.

11. Clinical research design	Open-label, single center, single treatment study of the safety and efficacy of desflurane.
12. Main inclusion criteria	N/A
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	<p>Name of drug product: Desflurane (I-653)</p> <p>Dose: 6 patients were premedicated with diazepam 10 mg PO (0.10- 0.16 mg/kg) and 20 patients received fentanyl 0.50 - 2.00 µg/kg prior to the induction of anesthesia. Patients were preoxygenated and received fentanyl premedication, thiopental 1.7-6.0 mg/kg IV to induce loss of lash reflex. Nineteen (19) patients were intubated; 16 patients received vecuronium 0.01 -0.12 mg/kg IV and 3 received atricuriuim 0.43 - 0.62 mg/kg IV for intubation.</p> <p>One patient was maintained by mask and 19 were intubated. Anesthesia was maintained with desflurane/60% N₂O titrated to hemodynamic stability and adequate depth of anesthesia. Supplemental fentanyl and/or cardiovascular were administered as needed to control hemodynamics and anesthetic depth. Vecuronium was used for muscle relaxation as needed.</p> <p>Mode of administration: Inhalation</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	None
15. Concomitant therapy	N/A
16. Efficacy evaluation criteria	The elapsed times from the discontinuation of anesthesia until the patients were able to open their eyes and respond to verbal commands were recorded. The elapsed time from recovery room entry until the patients were judged fit for discharge was also recorded.
17. Safety assessment criteria	Adverse events and laboratory parameters were evaluated

18. Statistical methods	No treatment comparisons performed. All 20 patients were included in the statistical summary. Safety and efficacy variables were summarized using SAS Version 6.07.
19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)	2 males and 18 females, 24 - 59 years old, ASA Status I and II, male and female
20. Efficiency results	Patients recovered from anesthesia quickly and were judged to be fit for discharge 54 minutes after entry into the recovery room.
21. Safety results	<p>There were no deaths or serious adverse events reported. Adverse events were reported in 30% of patients, with the most frequently occurring side effect being nausea (3 patients, 15%). There were no remarkable laboratory abnormalities noted.</p> <p>Analysis of pre- and postoperative hematology, serum chemistry and urinalysis results did not demonstrate any clinically significant abnormalities. The most pronounced changes observed were post operative decreases in RBC, hemoglobin, hematocrit and platelets which are attributable to hemodilution from the administration of intravenous fluids intraoperatively.</p>
22. Conclusion (evaluation)	Desflurane was effective in maintaining stable hemodynamics in the 20 patients studied. Side effect and laboratory profiles demonstrate that desflurane is a safe inhalation anesthetic agent.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 17, 2024 15:50 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

(Name)

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 № 46

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина			
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія			
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія			
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Безпека та ефективність десфлурану під час загальної анестезії у хірургічних пацієнтів I-653-13A			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I			
7. Період проведення клінічного випробування	Н/Д			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Ірландія			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: Н/Д Були включені в дослідження: 20 пацієнтів Завершили дослідження: 20 пацієнтів			



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРСЬ Н.В.**

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити швидкість відновлення, гемодинамічну стабільність та профіль побічних ефектів у пацієнтів, які перенесли анестезію десфлураном у ході загальних хірургічних втручань.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите одноцентрове непорівняльне дослідження безпеки та ефективності десфлурану
12. Основні критерії включення	Н/Д
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: десфлуран (I-653)</p> <p>Доза: 6 пацієнтів отримали премедикацію діазепамом 10 мг перорально (0,10–0,16 мг/кг) і 20 пацієнтів отримали фентаніл 0,50–2,00 мкг/кг перед індукцією анестезії. Пацієнтам проводили преоксигенацію та премедикацію фентанілом, вводили тіопентал 1,7–6,0 мг/кг внутрішньовенно, щоб викликати втрату війкового рефлексу. Дев'ятнадцять (19) пацієнтів були інтубовані; 16 пацієнтів отримали векуроній 0,01–0,12 мг/кг в/в і 3 – атрикурій 0,43–0,62 мг/кг в/в для інтубації.</p> <p>Одному пацієнту анестезія підтримувалася за допомогою маски, а 19 були інтубовані. Анестезію підтримували десфлураном/60% N₂O, титрованим до гемодинамічної стабільності та належної глибини анестезії. Фентаніл та/або серцево-судинні препарати додатково вводили за необхідності для контролю гемодинаміки та глибини анестезії. Векуроній застосовували для міорелаксації за потреби.</p> <p>Спосіб застосування: інгаляція.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовне
15. Супутня терапія	Н/Д
16. Критерії оцінки ефективності	Зафіксовано час, що минув від моменту припинення анестезії до моменту, коли пацієнти могли розплющити очі та реагувати на словесні команди. Також реєструвався час, що минув від моменту переведення пацієнта в післяопераційну палату до моменту, коли пацієнт був визнаний готовим до виписки.



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРІС Н.В. h

17. Критерії оцінки безпеки	Оцінювали небажані явища та лабораторні параметри.
18. Статистичні методи	Порівняння лікування не проводилося. Дані всіх 20 пацієнтів були включені до статистичного звіту. Змінні безпеки та ефективності були підсумовані за допомогою SAS версії 6.07.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	2 чоловіків та 18 жінок віком 24–59 років, зі статусом за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) I та II, чоловіки і жінки.
20. Результати ефективності	Пацієнти швидко відновлювалися після наркозу і були визнані готовими до виписки через 54 хвилини після переведення в післяопераційну палату.
21. Результати безпеки	<p>Не було зареєстровано жодного летального випадку або серйозних побічних ефектів. Побічні явища спостерігалися у 30 % пацієнтів, причому найчастішим побічним ефектом була нудота (3 пацієнти, 15 %). Не спостерігалось будь-яких суттєвих відхилень лабораторних показників.</p> <p>Аналіз до- і післяопераційних гематологічних, біохімічних показників сироватки крові та результатів аналізу сечі не виявив будь-яких клінічно значущих відхилень. Найбільш вираженими змінами були післяопераційні зменшення кількості еритроцитів, зниження гемоглобіну, гематокриту та тромбоцитів, що пояснюється розрідженням крові внаслідок введення внутрішньовенних рідин під час операції.</p>
22. Висновок (заклучення)	Десфлуран був ефективним у підтримці стабільної гемодинаміки у 20 досліджених пацієнтів. Профілі побічних ефектів та лабораторних показників демонструють, що десфлуран є безпечним інгаляційним анестетиком.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підпис: Джессіка Сватек</p> <p>Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 17.01.2024 15:50 CST</p> <p>E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)</p> <p>_____ (І. П. Б.)</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІВАЛЮК Н. В.**

Annex 30

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products,
submitted for state registration (re-registration),
as well as expert review of material for changes to registration materials
during the validity of the registration certificate
(art. 4, section IV)

Clinical research report No 47

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid					
2. The applicant	Baxter SA, Belgium					
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium					
4. the undertaken study:	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">yes</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">no</td> <td style="text-align: center;">if not explain</td> </tr> </table>	<input checked="" type="checkbox"/>	yes	<input type="checkbox"/>	no	if not explain
<input checked="" type="checkbox"/>	yes	<input type="checkbox"/>	no	if not explain		
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance					
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	Comparative Anesthetic Effects of Desflurane and Sufentanil During Coronary Artery Bypass Surgery (CABG) I-653-14					
6. Phase of clinical research	Phase II					
7. Time frame of clinical research	N/A					
8. Countries where the clinical research was conducted	United States					
9. The number of persons under investigation:	Planned: no data available Enrolled: 200 subjects Analyzed: 196 subjects					
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To evaluate the hemodynamic stability of desflurane compared to sufentanil in patients undergoing CABG.					
11. Clinical research design	Open-label, randomized study					

12. Main inclusion criteria

N/A

13. Test medicinal product, method of administration, efficiency

Name of drug product: Desflurane (I-653)

Dose: Desflurane 6-12% in O₂ was administered for at least 5 minutes. Patients received 2.2 to 7.4% of desflurane/O₂ prior to and after cardiopulmonary bypass (CPB).

All patients were mechanically ventilated to produce a PET CO₂ of 38±5 mm Hg. Supplemental sufentanil, midazolam, and cardiovascular medications were administered as needed to control hemodynamics and anesthetic depth. Desflurane was not administered during CPB.

Mode of administration: Inhalation

14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency

Name of drug product: Sufentanil

Dose: Sufentanil 3.9 to 14.0 µg/kg, followed by thiopental 1.0 to 4.2 mg/kg, vecuronium 103 to 369 µg/kg. Patients received 0.012 to 0.583 µg/kg/min of sufentanil/O₂.

All patients were mechanically ventilated to produce a PET CO₂ of 38±5 mm Hg. Supplemental sufentanil, midazolam, and cardiovascular medications were administered as needed to control hemodynamics and anesthetic depth. Desflurane was not administered during CPB.

Mode of administration: Intravenous

15. Concomitant therapy

N/A

16. Efficacy evaluation criteria

Mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), and mean pulmonary artery pressure (MP AP) were measured at baseline (preinduction), prior to induction, 2 and 4 minutes after induction, after intubation, at skin incision, and at sternotomy. Pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) and cardiac output (CO) were measured at baseline (preinduction), at the end of induction, after intubation, at sternotomy and skin incision, and before CPB. The detection of perioperative myocardial ischemia was

	carried out using two-channel AM Holter ECG recorder, precordial (transthoracic) and transesophageal echocardiograms.
17. Safety assessment criteria	Adverse events, ECG and laboratory parameters were evaluated
18. Statistical methods	Quantitative variables were compared using a 1-way analysis of variance. Categorical variables were compared using Cochran-Mantel-Haenszel statistics. Statistical tests were performed as 2-tailed tests. Differences between treatment groups were considered statistically significant if $p \leq 0.05$. Odds ratios were computed for selected hemodynamic parameters to assess the relative risks of desflurane and sufentanil. A ratio less than 1.00 is in favor of desflurane. Cells with zero observations were adjusted with 0.5 to avoid undefined ratios.
19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)	42-75 years old, ASA Status II and III, male and female.
20. Efficiency results	Before and after intubation, there were increases in mean arterial pressure in the desflurane group. The sufentanil group showed decreases in mean arterial pressure during the same observational periods. Before and after, intubation, skin incision, and sternotomy, there were increases in heart rates in the desflurane group compared to decreases in the sufentanil group. During induction, 14 desflurane patients had evidence of new myocardial ischemia detected by continuous Holter ECG and precordial echocardiogram monitoring compared to no sufentanil patients. Before cardiopulmonary bypass, 22 desflurane and 9 sufentanil patients had evidence of new myocardial ischemia detected by Holter and transesophageal echocardiograms.
21. Safety results	One desflurane patient and three sufentanil patients died. The causes were not considered to be related to the study drug. Adverse events were reported for nine desflurane and ten sufentanil patients. All adverse events involved the cardiovascular system. Clinically significant changes in

laboratory tests were compatible with the surgery or hemodilution by intravenous fluids.

22. Conclusion (evaluation)

The two treatment groups were comparable with respect to medical history, use of preoperative beta adrenergic and calcium channel blockers, adverse events and clinical outcome.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 17, 2024 15:50 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

(Name)

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 № 47

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина			
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія			
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія			
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняння анестезіологічних ефектів десфлурану та суфентанілу при проведенні операції аорто-коронарного шунтування (АКШ). I-653-14			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II			
7. Період проведення клінічного випробування	Н/Д			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: дані відсутні Було включено в дослідження: 200 пацієнтів. Проаналізовано: 196 пацієнтів.			



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРСЬ Н.В.**

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити гемодинамічну стабільність при застосуванні десфлурану порівняно з суфентанілом пацієнтам, яким виконують АКШ.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване дослідження.
12. Основні критерії включення	Н/Д
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва досліджуваного лікарського засобу: Десфлуран (I-653) Доза: десфлуран у концентрації 6–12 % в O₂ вводили протягом щонайменше 5 хвилин. Пацієнти отримували від 2,2 до 7,4 % десфлурану/O₂ до і після серцево-легеневого шунтування (СЛШ).</p> <p>Усім пацієнтам проводили штучну вентиляцію легень для створення P_{ET} CO₂ 38 ± 5 мм рт.ст. Додатково вводили суфентаніл, мідазолам та серцево-судинні препарати за необхідності для контролю гемодинаміки та глибини анестезії. Десфлуран не застосовували під час СЛШ. Спосіб застосування: інгаляція.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва досліджуваного лікарського засобу: Суфентаніл Доза: суфентаніл 3,9–14,0 мкг/кг з наступним введенням тіопенталу 1,0–4,2 мг/кг, векуронію 103–369 мкг/кг. Пацієнти отримували 0,012–0,583 мкг/кг/хв суфентанілу/O₂.</p> <p>Усім пацієнтам проводили штучну вентиляцію легень для створення P_{ET} CO₂ 38 ± 5 мм рт.ст. Додатково вводили суфентаніл, мідазолам та серцево-судинні препарати за необхідності для контролю гемодинаміки та глибини анестезії. Десфлуран не застосовували під час СЛШ. Спосіб застосування: інгаляція.</p>
15. Супутня терапія	Н/Д
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Середній артеріальний тиск (САТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС) та середній тиск у легеневій артерії (САТЛ) вимірювали на вихідному рівні (преіндукція), перед індукцією анестезії, через 2 та 4 хвилини після індукції, після інтубації, під час розрізу шкіри та під час стернотомії. Тиск закриття легень у легеневих капілярах (ТЗЛК) і серцевий викид (СВ) вимірювали на вихідному рівні (преіндукція), наприкінці індукції анестезії, після інтубації, під час стернотомії і розрізу шкіри.</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
 ЗГЛЯНЬ З ОРІГІНАЛОМ
 ДОСТОВІРІСТЬ
 ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
 КИНАУРСЬ Н.В.

	а також перед СЛШ. Визначення періопераційної ішемії міокарда проводили за допомогою двоканального АМ холтерівського реєстратора ЕКГ, прекардіальної (трансторакальної) та черезстравохідної ехокардіографії.
17. Критерії оцінки безпеки	Оцінювали побічні явища, ЕКГ та лабораторні параметри.
18. Статистичні методи	Кількісні змінні порівнювали за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу. Категоріальні змінні порівнювали за допомогою статистичного методу Кокрана – Мантела – Хензеля. Статистичні критерії представлені у вигляді 2-сторонніх критеріїв. Відмінності між групами лікування вважали статистично значущими, якщо $p \leq 0,05$. Для оцінки відносного ризику застосування десфлурану та суфентанілу розраховували відношення шансів для окремих гемодинамічних параметрів. Співвідношення менше 1,00 свідчить на користь десфлурану. Клітинки з нульовими спостереженнями були скориговані на 0,5, щоб уникнути невизначених співвідношень.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки та жінки віком 42–75 років; статус АТА II і III.
20. Результати ефективності	До і після інтубації у групі десфлурану середній артеріальний тиск підвищувався. У групі суфентанілу спостерігалось зниження середнього артеріального тиску протягом тих самих періодів спостереження. До і після інтубації, розрізу шкіри і стернотомії спостерігалось збільшення частоти серцевих скорочень у групі десфлурану порівняно зі зменшенням у групі суфентанілу. Під час індукції анестезії у 14 пацієнтів, які отримували десфлуран, були ознаки нової ішемії міокарда, виявлені за допомогою безперервного холтерівського моніторингу ЕКГ та прекардіальної ехокардіограми, тоді як у пацієнтів, які отримували суфентаніл, таких ознак не було. Перед серцево-легеневим шунтуванням у 22 пацієнтів, які отримували десфлуран, і у 9 пацієнтів, які отримували суфентаніл, були виявлені ознаки нової ішемії міокарда за допомогою холтерівського моніторингу та черезстравохідної ехокардіографії.



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

21. Результати безпеки	Зареєстровані летальні випадки: 1 пацієнт, який отримував десфлуран, і 3 пацієнти, які отримували суфентаніл. Причини смерті не вважалися пов'язаними з досліджуваним препаратом. Побічні явища були зареєстровані у 9 пацієнтів, які отримували десфлуран, та у 10 пацієнтів, які отримували суфентаніл. Усі побічні явища були з боку серцево-судинної системи. Клінічно значущі зміни в лабораторних аналізах були пов'язані з хірургічним втручанням або гемодилуючою внутрішньовенними рідинами.
22. Висновок (заключення)	Дві групи лікування були порівнянними за анамнезом захворювання, застосуванням бета-адреноблокаторів та блокаторів кальцієвих каналів перед операцією, побічними явищами та клінічними результатами.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підпис: Джессіка Сватек</p> <p>Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 17.01.2024 15:50 CST</p> <p>E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)</p> <p>_____ (П. І. Б.)</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРСЬКА Н.В.

Annex 30

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products,
submitted for state registration (re-registration),
as well as expert review of material for changes to registration materials
during the validity of the registration certificate
(art. 4, section IV)

Clinical research report No 48

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid
2. The applicant	Baxter SA, Belgium
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium
4. the undertaken study:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	The Safety and Efficacy of Desflurane Analgesia for Vaginal Delivery I-653-15 IND #32,363
6. Phase of clinical research	Phase I
7. Time frame of clinical research	N/A
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: 80 patients Enrolled: 80 subjects Analyzed: 80 patients
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To compare inhalational analgesia for vaginal delivery provided by subanesthetic concentrations of desflurane in oxygen with that provided by subanesthetic concentrations of nitrous oxide in oxygen; as

11. Clinical research design	<p>well as to evaluate safety in the obstetric patient and the neonate.</p> <p>An Open-Label, Randomized, Controlled, Single-center, Parallel-Treatment Study</p>
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Normal, healthy parturients in the first stage of labor in whom vaginal deliveries were anticipated. • ASA Physical Status: I, II. • Age: 18 to 40 years, inclusive • Patients giving written informed consent after the nature of the study has been fully explained.
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	<p>Name of drug product: Desflurane (I-653)</p> <p>Dose: Patients were preoxygenated with 100% oxygen for 2 minutes. During the second stage of labor, before and during delivery, patients received desflurane/O₂ (end-tidal 1.0-4.5%). The end-tidal concentration was to be adjusted to keep the patient awake, cooperative and oriented.</p> <p>Mode of administration: Inhalation</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Name of drug product: Nitrous Oxide</p> <p>Dose: Patients were preoxygenated with 100% oxygen for 2 minutes. During the second stage of labor, before and during delivery, patients received nitrous oxide/O₂ (end-tidal 30-60%). The end-tidal concentration was to be adjusted to keep the patient awake, cooperative and oriented.</p> <p>Mode of administration: Inhalation</p>
15. Concomitant therapy	<p>There were no restrictions on other peri-operative or post-operative medications used. All concomitant medications given were recorded on the appropriate case report form.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p>Delivery parameters:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The analgesic effect of desflurane as assessed by the patient, anesthesiologist and obstetrician.

- The analgesic effect of nitrous oxide as assessed by the patient, anesthesiologist and obstetrician.
- Mean and peak end-tidal desflurane and nitrous oxide concentration.

Anesthesia Emergence Parameters

- The time in minutes from cessation of nitrous oxide and desflurane to the time the patient is judged fit for discharge from the recovery room.
- The post-operative narcotic requirements in the recovery room.
- Incidence and severity of nausea and vomiting prior to narcotic administration.
- Incidence of recall of the delivery procedure.
- Evaluation of patient acceptance of the anesthetic agent.

17. Safety assessment criteria

- Maternal cardiovascular status as determined by blood pressure and pulse rate.
- Maternal blood loss during delivery.
- The maternal oxygen saturation for the time periods measured in the recovery room.
- The effects of the inhalational agent on the newborn (evaluated by Apgar scores and NACS exams).
- The effects of the inhalational agent on the fetus (evaluated by fetal heart rate)
- Neonatal oxygenation and acid-base status.
- Incidence and severity of maternal breath-holding, laryngospasm, bronchospasm, coughing, and production of secretions.
- Laboratory evaluations consisting of hematology (WBC with differential, RBC, platelets, hemoglobin, hematocrit, prothrombin time and mean corpuscular volume), serum chemistry (sodium, potassium, chloride, BUN, creatinine, calcium, albumin, glucose, bilirubin, SGOT, SGPT, alkaline phosphatase, bicarbonate, protein, uric acid, carbon dioxide and total LDH), and urinalysis (pH, specific gravity, glucose, protein, WBC, RBC, casts, bacteria, crystals, osmolality and sodium) which were

	<p>performed at admission and during the post-delivery period.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients were monitored by the investigator during the study and were to be questioned about adverse events that occurred during the study, including their severity (mild, moderate or severe) . The relationship to drug was to be determined by the investigator as either remote, possible or probable.
<p>18. Statistical methods</p>	<p>Demographic data were summarized by treatment group.</p> <p>Efficacy: Hemodynamic and respiratory parameters, analgesic effect as assessed by the patient, anesthesiologist and obstetrician, mean and peak end-tidal concentration and time from cessation of test drug to time the patient is judged fit for discharge were summarized and analyzed by one-way analysis of variance. The post-operative narcotic requirements in the recovery room were summarized. The incidence of nausea and vomiting prior to narcotic administration, incidence of recall of the delivery procedure and patient acceptance of the anesthetic agent were analyzed by chi-square test.</p> <p>Safety: Adverse reactions were summarized by severity and by body system. Laboratory data were compared to the corresponding normal ranges. Clinically abnormally high and abnormally low laboratory values were summarized by time and by treatment dose group. Maternal cardiovascular status, maternal blood loss during delivery, maternal oxygen saturation, Apgar scores, neurobehavioral examinations, fetal blood gases, neonatal oxygenation and acid-base status were summarized and analyzed by one-way analysis of variance. Respiratory reflexes were summarized by treatment and by symptom.</p>
<p>19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)</p>	<p>Desflurane: Mean age (years): 26.6 ASA status (I/II/Unknow): 33/6/1</p> <p>Nitrous Oxide:</p>

Mean age (years): 26.1
 ASA status (I/II/Unknow): 32/8/0

20. Efficiency results

There were no differences between treatment groups with regards to whether the patients would be willing to receive the same analgesia again. Patients who received desflurane had more incidences of amnesia for the delivery than those patients who received nitrous oxide. In addition, there were no differences in the times the patients were judged fit for discharge between groups.

Both desflurane and nitrous oxide were effective in maintaining safe and stable maternal hemodynamics and oxygenation during and after delivery.

The maternal vaginal blood loss during delivery was comparable between treatment groups. The post-delivery narcotic requirements were also similar for both groups.

21. Safety results

The fetal heart rate remained within a clinically acceptable range throughout delivery for both treatment groups. For both treatment groups the umbilical blood gas values were similar and within a clinically acceptable range.

The neonatal Apgar and NACS scores were similar between the two groups.

Desflurane and nitrous oxide were associated with low incidence of adverse events. Potential clinically significant abnormal laboratory results were minimal and attributed to the physiological changes of pregnancy and to the delivery of the neonate.

22. Conclusion (evaluation)

In conclusion, this clinical trial shows that desflurane was effective in providing inhalational analgesia to the mother and was safe for both the mother and the neonate during vaginal delivery.

Applicant (holder of
 registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica
 Svatek
 Reason: I approve this document
 Date: Jan 17, 2024 15:50 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

_____ (Name)

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 № 48

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина			
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія			
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія			
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Безпека та ефективність знеболювання десфлураном при вагінальних пологах. I-653-15 IND #32,363			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I			
7. Період проведення клінічного випробування	Н/Д			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 80 пацієнток Було включено в дослідження: 80 пацієнток. Проаналізовано: 80 пацієнток.			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти інгаляційну аналгезію при вагінальних пологах, що забезпечується застосуванням субанестетичних концентрацій десфлурани з киснем, інгаляційною аналгезією, що забезпечується застосуванням субанестетичних концентрацій закису азоту з киснем; а також			



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗУ ІАНОМ З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРСІС Н.В

	оцінити безпеку для породіллі та новонародженого.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване контрольоване одноцентрове дослідження з використанням паралельних схем лікування.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Здорові породіллі, у яких планувалися вагінальні пологи, в першому періоді пологів. • Фізичний статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА): I, II. • Вік: від 18 до 40 років включно. • Пацієнтки, які надали письмову інформовану згоду після того, як їм було повністю роз'яснено суть дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва досліджуваного лікарського засобу: Десфлуран (I-653)</p> <p>Доза: Пацієнткам проводили преоксигенацію 100 % O₂ протягом 2 хвилин. Під час другого періоду пологів, до і під час пологів, пацієнтки отримували десфлуран/O₂ (концентрація в кінці видиху 1,0–4,5 %). Концентрацію в кінці видиху регулювали, щоб підтримувати пацієнтку в стані бадьорості, співпраці та орієнтації.</p> <p>Спосіб застосування: Інгаляція.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва досліджуваного лікарського засобу: Закис азоту.</p> <p>Доза: Пацієнткам проводили преоксигенацію 100 % O₂ протягом 2 хвилин. Під час другого періоду пологів, до і під час пологів, пацієнтки отримували закис азоту/O₂ (концентрація в кінці видиху 30–60 %). Концентрацію в кінці видиху регулювали, щоб підтримувати пацієнтку в стані бадьорості, співпраці та орієнтації.</p> <p>Спосіб застосування: Інгаляція.</p>
15. Супутня терапія	Не було будь-яких обмежень щодо застосування інших препаратів перед операцією або після операції. Всі супутні лікарські засоби записували в індивідуальній реєстраційній карті пацієнта.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Параметри пологів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Знеболювальний ефект десфлурану за оцінкою пацієнта, анестезіолога та акушера. • Знеболювальний ефект закису азоту за оцінкою пацієнта, анестезіолога та акушера. • Середня та максимальна концентрація десфлурану та закису азоту в крові.



**ПЕРЕКЛАД ВІДБУДОВАНО
ЗГІЛНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРСЬ Н.В.**

	<p>Параметри виходу з анестезії</p> <ul style="list-style-type: none"> • Час у хвилинах від припинення подачі закису азоту та десфлурану до моменту, коли пацієнтка визнана готовою до виписки з післяпологової палати. • Необхідність застосування наркотичних засобів після пологів у післяпологовій палаті. • Частота і тяжкість нудоти та блювання перед введенням наркотичних засобів. • Частота згадування про процес розродження. • Оцінка прийняття пацієнткою анестезуючого засобу.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Стан серцево-судинної системи матері, визначений за показниками артеріального тиску та частоти пульсу. • Крововтрата матері під час пологів. • Насичення крові матері киснем за періоди часу, виміряні у післяпологовій палаті. • Вплив інгаляційного засобу на новонародженого (оцінюється за шкалою Апгар та за шкалою Неврологічних та адаптаційних можливостей (NACS)). • Вплив інгаляційного засобу на плід (оцінюється за частотою серцевих скорочень плода). • Оксигенація та кислотно-лужний статус новонародженого. • Частота і тяжкість затримки дихання, ларингоспазму, бронхоспазму, кашлю і виділення секрету у матері. • Лабораторні дослідження, що включають аналіз крові (лейкоцити з формулою, еритроцити, тромбоцити, гемоглобін, гематокрит, протромбіновий час та середній корпускулярний об'єм), біохімічний аналіз сироватки крові (натрій, калій, хлорид, азот сечовини, креатинін, кальцій, альбумін, глюкоза, білірубін, АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза, бікарбонат, білок, сечова кислота, вуглекислий газ і загальна ЛДГ), а також аналіз сечі (рН, питома вага, глюкоза, білок, лейкоцити, еритроцити, циліндри, бактерії, кристали, осмоляльність і натрій), які виконувалися при госпіталізації та в післяпологовий період. • Пацієнтки перебували під наглядом дослідника під час дослідження і були опитані про побічні явища, що виникли під час дослідження, включаючи їхню тяжкість (легкі, помірні або тяжкі). Взаємозв'язок з препаратом визначався дослідником як віддалений, можливий або ймовірний.



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАХУРС Н.В.**

18. Статистичні методи

Демографічні дані були узагальнені за групами лікування.

Ефективність: Гемодинамічні та респіраторні параметри, знеболювальний ефект за оцінкою пацієнта, анестезіолога та акушера, середня та максимальна концентрація в кінці видиху, а також час від припинення введення досліджуваного препарату до моменту, коли пацієнтка визнана готовою до виписки, були узагальнені та проаналізовані за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу. Було узагальнено необхідність застосування наркотичних засобів після операції у післяопераційній палаті. Частота нудоти і блювання перед введенням наркотиків, частота спогадів про процес розродження і прийняття пацієнтом знеболювального засобу були проаналізовані за допомогою критерію χ^2 -квадрат.

Безпека: Побічні реакції були узагальнені за ступенем тяжкості та за системами організму. Лабораторні дані порівнювали з відповідними діапазонами норми. Клінічно аномально високі та аномально низькі лабораторні показники були узагальнені за часом та за групами дозування препарату. Стан серцево-судинної системи матері, крововтрата матері під час пологів, насичення крові матері киснем, оцінка за шкалою Апгар, обстеження нейроповедінкових параметрів, газу крові плода, оксигенація та кислотно-лужний статус новонародженого були узагальнені та проаналізовані за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу. Дихальні рефлексі були узагальнені за лікуванням та за симптомами.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Десфлуран:

Середній вік (у роках): 26,6.
Статус АТА (I/II/невідомий): 33/6/1.

Закис азоту:

Середній вік (у роках): 26,1.
Статус АТА (I/II/невідомий): 32/8/0.

20. Результати ефективності

Не було відмінностей між групами лікування щодо бажання пацієнтки знову отримати ту саму анальгезію. Пацієнтки, які отримували десфлуран, мали більше випадків амнезії щодо пологів, ніж пацієнтки, які отримували закис азоту. Крім того, між групами не було відмінностей щодо часу, коли пацієнтки були визнані готовими до виписки.

Як десфлуран, так і закис азоту були ефективними для підтримання безпеки та стабільності



Переклад зроблено
згідно з оригіналом
Достовірність
перекладу засвідчує
Кішак І.В.

	<p>гемодинаміки та оксигенації матері під час і після пологів.</p> <p>Вагінальна крововтрата у матерів під час пологів була порівнянною між групами лікування. Потреба в наркотичних засобах після пологів також була подібною в обох групах.</p>
21. Результати безпеки	<p>В обох групах лікування частота серцевих скорочень плода залишалася в межах клінічно прийняттого діапазону протягом пологів. В обох групах показники рівня газів у пуповинній крові були подібними і знаходилися в межах клінічно прийняттого діапазону.</p> <p>Оцінки стану новонароджених за шкалою Апгар та шкалою NACS були подібними в обох групах. Застосування десфлурану та закису азоту асоціювалося з низькою частотою побічних явищ. Потенційні клінічно значущі відхилення лабораторних показників були мінімальними і пов'язаними з фізіологічними змінами під час вагітності та пологів.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Отже, це клінічне дослідження продемонструвало, що десфлуран був ефективним для забезпечення інгаляційної аналгезії матері та безпечним як для матері, так і для новонародженого під час вагінальних пологів.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підпис: Джессіка Сватек</p> <p>Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 17.01.2024 15:50 CST</p> <p>E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)</p> <p>_____ (П. І. Б.)</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРСЬКА Н.В. h

Annex 30

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products,
submitted for state registration (re-registration),
as well as expert review of material for changes to registration materials
during the validity of the registration certificate
(art. 4, section IV)

Clinical research report No 49

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid			
2. The applicant	Baxter SA, Belgium			
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium			
4. the undertaken study:	<input checked="" type="checkbox"/>	yes	<input type="checkbox"/>	no if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance			
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	A Final Report of The Effects of Desflurane Anesthesia on Vaginal Bleeding I-653-16 IND #32,363			
6. Phase of clinical research	Phase I			
7. Time frame of clinical research	9 Oct 1990 – 11 Mar 1991			
8. Countries where the clinical research was conducted	United States			
9. The number of persons under investigation:	Planned: 10 subjects Enrolled: 10 subjects Analyzed: 10 subjects			
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To determine the safety and effectiveness of desflurane in patients undergoing elective D and C for termination of early first trimester intrauterine pregnancy.			

11. Clinical research design

An Open-Label, Non-randomized, Single-center Study

12. Main inclusion criteria

- Normal, healthy term women in the first trimester of pregnancy scheduled to undergo an elective D and C for termination of intrauterine pregnancy.
- ASA Status: I, II.
- Age: 18 to 40 years, inclusive
- Patients giving written informed consent after the nature of the study has been fully explained.

13. Test medicinal product, method of administration, efficiency

Name of drug product: Desflurane (I-653)

Dose: Patients were preoxygenated with 100% O₂ for 2 minutes and could have received 3 mg/70 kg of d-tubocurarine or an equivalent dose of another non-depolarizing muscle relaxant. Up to 2 µg/kg of fentanyl could be administered over 3-5 minutes prior to anesthesia induction.

Thiopental or thiamylal was given in a sufficient dose to induce loss of eyelash reflex. If the patient was intubated, they were to receive 1.5 mg/kg of succinylcholine IV.

Following induction, patients were maintained with desflurane/60% N₂O/40% O₂ (end-tidal concentration of up to 7.25%).

Mode of administration: Inhalation

14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency

None

15. Concomitant therapy

There were no restrictions on other peri-operative or post-operative medications used. All concomitant medications given were recorded on the appropriate case report form.

16. Efficacy evaluation criteria

Intra-operative parameters

- Mean and peak end-tidal desflurane concentration required to maintain blood pressure and heart rate within 20% of baseline
- End-tidal concentration of desflurane at the end of anesthesia

- Percent of patients needing fentanyl during maintenance of anesthesia, including the dose required and the time from induction to the administration of fentanyl.
- The percent of patients requiring antihypertensives, beta blockers, anticholinergics, or inotropic agents to control heart rate or blood pressure; including the time from induction to their administration and the doses required.

Recovery Parameters

- The time in minutes from cessation of nitrous oxide and desflurane to the time the patient opens their eyes.
- The time, recorded in minutes, from cessation of nitrous oxide and desflurane until the time at which the patient is able to respond to commands (squeeze my fingers, state your name and give your date of birth)
- The time, in minutes, from cessation of nitrous oxide and desflurane until the time the patient is judged fit for discharge
- The post-operative narcotic requirements in the recovery room.
- Incidence and severity of nausea and vomiting prior to narcotic administration.
- Incidence of intraoperative recall.

17. Safety assessment criteria

The total amount of vaginal blood loss (mL) for the perioperative period was estimated by the responsible physician.

Patients were to be questioned about adverse events that occurred during the study, including their severity (mild, moderate or severe). The relationship to drug was to be determined by the investigator as either remote, possible or probable.

Blood pressure, heart rate, oxygen saturation and end-tidal CO₂ were obtained prior to the induction of anesthesia, at 2 minute intervals from induction to dilation, at 1 minute intervals for 5 minutes after dilation, and every 15 minutes until the end of surgery.

Laboratory evaluations consisting of hematology (WBC with differential, RBC,

platelets, hemoglobin, hematocrit, prothrombin time and mean corpuscular volume), serum chemistry (sodium, potassium, chloride, BUN, creatinine, calcium, albumin, glucose, bilirubin, SGOT, SGPT, alkaline phosphatase, bicarbonate, protein, uric acid, carbon dioxide and total LDH), and urinalysis (pH, specific gravity, glucose, protein, WBC, RBC, casts, bacteria and crystals) were performed at admission and post-operative period.

Electrocardiogram was monitored if medically indicated prior to study completion.

18. Statistical methods

Demographic data were summarized by age group and by treatment group.

Efficacy: Intra-operative and post-operative hemodynamic, respiratory parameters, intravenous fluids, end-tidal CO₂, mean and peak end-tidal concentration and emergence parameters (time to open eyes, squeeze fingers, tell name, tell date of birth, judged fit for discharge) were summarized. The pre-operative, intra-operative and post-operative concomitant medications were summarized.

Safety: The post-operative incidence of nausea and vomiting and incidence of adverse reactions were summarized by severity and by body system. Laboratory data were compared to the corresponding normal ranges. Clinically abnormally high and abnormally low laboratory values were summarized by time and by treatment group.

19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)

Mean age (years): 25.3
ASA status (I/II): 9/1
Sex (male/females): 0/10

20. Efficiency results

Mean end-tidal concentration (%): 2.36
MAC Equivalent: 0.33
Mean anesthetic time (min): 7.3
Mean time until patient (min):
Open eyes: 4.5
Squeezes fingers: 5.0
States name: 5.4
States D.O.B: 5.6

Ready for discharge: 79.9
Intra-operative recall: 0

21. Safety results

Vaginal blood loss (mL): 43.5
Frequently observed adverse events:
Nausea: 50%
Vomiting: 40%
Dizziness: 10%

22. Conclusion (evaluation)

Desflurane was a safe and effective
inhalational anesthetic for elective D & C
procedures.

Applicant (holder of
registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica
Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 19:03 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

(Name)

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 № 49

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина		
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія		
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія		
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина		
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Заключний звіт про вплив анестезії десфлураном на вагінальну кровотечу. I-653-16 IND #32,363		
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I		
7. Період проведення клінічного випробування	9 жовтня 1990 р. – 11 березня 1991 р.		
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США		
9. Кількість досліджуваних	запланована: 10 пацієнтів Було включено в дослідження: 10 пацієнтів; Проаналізовано: 10 пацієнтів		



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРСЬ Н.В.**

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити безпечність та ефективність застосування десфлурану пацієнткам, яким проводиться плановий медичний аборт методом дилатації та кюретажу з метою переривання маткової вагітності на ранніх термінах першого триместру.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите нерандомізоване одноцентрове дослідження.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Здорові жінки з нормальним перебігом вагітності в I триместрі, яким заплановано операцію дилатації та кюретажу з метою переривання маткової вагітності. • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА): I, II. • Вік: від 18 до 40 років включно. • Пацієнтки, які надали письмову інформовану згоду після того, як їм було повністю роз'яснено суть дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва досліджуваного лікарського засобу: Десфлуран (I-653)</p> <p>Доза: пацієнткам проводили преоксигенацію 100 % O₂ протягом 2 хвилин і могли вводити 3 мг/70 кг d-тубокурарину або еквівалентну дозу іншого недеполяризуючого м'язового релаксанта. До 2 мкг/кг фентанілу могли вводити за 3–5 хвилин до індукції анестезії.</p> <p>Тіопентал або тіамітал вводили в дозі, достатній, щоб викликати втрату війкового рефлексу. Якщо пацієнтка була інтубована, їй вводили 1,5 мг/кг сукцинілхоліну в/в.</p> <p>Після індукції підтримання анестезії здійснювали десфлураном/60 % N₂O/40 % O₂ (концентрація в кінці видиху до 7,25 %).</p> <p>Спосіб застосування: інгаляція</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовне.
15. Супутня терапія	Не було будь-яких обмежень щодо застосування інших препаратів перед операцією або після операції. Всі супутні лікарські засоби записували в індивідуальній реєстраційній карті пацієнта.
16. Критерії оцінки ефективності	Інтраопераційні параметри



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЯЧУЮ
КІНАУРСЬКА Н. В.

- Середня та максимальна концентрація десфлурану в кінці видиху, необхідна для підтримання артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у межах 20 % від вихідного рівня.
- Концентрація десфлурану в кінці видиху наприкінці анестезії.
- Відсоток пацієнтів, які потребують введення фентанілу для підтримання анестезії, включаючи необхідну дозу та час від індукції анестезії до введення фентанілу.
- Відсоток пацієнтів, які потребують застосування антигіпертензивних засобів, бета-блокаторів, антихолінергічних або інотропних засобів для контролю частоти серцевих скорочень або артеріального тиску, включаючи час від індукції анестезії до їхнього введення та необхідні дози.

Параметри відновлення

- Час у хвилинах від припинення подачі закису азоту та десфлурану до моменту, коли пацієнт розплющує очі.
- Час, зафіксований у хвилинах, від припинення подачі закису азоту та десфлурану до моменту, коли пацієнт здатний реагувати на команди (стиснути пальці, назвати своє ім'я та дату народження).
- Час у хвилинах від припинення подачі закису азоту та десфлурану до моменту, коли пацієнт визнаний готовим до виписки.
- Потреба в застосуванні наркотичних засобів після операції в післяопераційній палаті.
- Частота і тяжкість нудоти і блювання перед введенням наркотичних засобів.
- Частота інтраопераційних спогадів.

17. Критерії оцінки безпеки

Загальний об'єм вагінальної крововтрати (мл) протягом періопераційного періоду оцінював відповідальний лікар.

Пацієток опитували про побічні явища, що виникли під час дослідження, включаючи їхній ступінь тяжкості (легкі, помірні або тяжкі). Зв'язок з препаратом визначався дослідником як віддалений, можливий або ймовірний.

Артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, сатурацію кисню та рівень CO₂ в кінці видиху вимірювали до індукції анестезії, з інтервалом у 2 хвилини від індукції до дилатації, та в 5-хвилинними інтервалами протягом 5 хвилин після



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГАНДОЮ ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАХУРІС Н.В.**

	<p>дилатації та кожні 15 хвилин до кінця хірургічного втручання.</p> <p>Лабораторні дослідження, що включають аналіз крові (лейкоцити з формулою, еритроцити, тромбоцити, гемоглобін, гематокрит, протромбіновий час та середній корпускулярний об'єм), біохімічний аналіз сироватки крові (натрій, калій, хлорид, азот сечовини, креатинін, кальцій, альбумін, глюкоза, білірубін, АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза, бікарбонат, білок, сечова кислота, вуглекислий газ і загальна ЛДГ), а також аналіз сечі (рН, питома вага, глюкоза, білок, лейкоцити, еритроцити, циліндри, бактерії, кристали, осмоляльність і натрій) виконувалися при госпіталізації та в післяпологовий період.</p> <p>Електрокардіограму контролювали за медичними показаннями до завершення дослідження.</p>
18. Статистичні методи	<p>Демографічні дані були узагальнені за віковою групою та групою лікування.</p> <p>Ефективність: узагальнені інтраопераційні та післяопераційні гемодинамічні, респіраторні параметри, внутрішньовенні рідини, рівень CO₂ в кінці видиху, середня та максимальна концентрації в кінці видиху, а також параметри виходу з анестезії (час до розплющування очей, стискання пальців, можливості назвати ім'я, назвати дату народження, готовності до виписки). Узагальнені супутні препарати, застосовані перед, під час та після операції.</p> <p>Безпека: Післяопераційна частота нудоти і блювання та частота побічних реакцій були узагальнені за ступенем тяжкості та за системами організму. Лабораторні дані порівнювали з відповідними діапазонами норми. Клінічно аномально високі та аномально низькі лабораторні показники були підсумовані за часом та за групами лікування.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Середній вік (у роках): 25,3. Статус АТА (I/II): 9/1. Стать (чоловіча/жіноча): 0/10.</p>
20. Результати ефективності	<p>Середня концентрація в кінці видиху (%): 2,36 Еквівалент МАК: 0,33 Середній час анестезії (хв): 7,3 Середній час до моменту, коли пацієнтка (хв): розплющить очі: 4,5 стискає пальці: 5,0 мазиває я: 5,4</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРСЬКА Н.В**

	<p>називає дату народження: 5,6 готова до виписки: 79,9 Інтраопераційні спогади: 0.</p>
21. Результати безпеки	<p>Вагінальна крововтрата (мл): 43,5 Побічні реакції, що часто спостерігалися: нудота: 50 %; блювання: 40 %; запаморочення: 10 %.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Десфлуран – безпечний та ефективний інгаляційний анестетик для планової операції дилатації та кюретажу.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підпис: Джессіка Сватек Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 18.01.2024 19:03 CST</p> <p>E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)</p> <p>_____ (П. І. Б.)</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАХРІС Н.В.

Annex 30
to the Procedure of registration materials examination of medicinal products,
submitted for state registration (re-registration),
as well as expert review of material for changes to registration materials
during the validity of the registration certificate
(art. 4, section IV)

Clinical research report No 50

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour; Liquid					
2. The applicant	Baxter SA, Belgium					
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium					
4. the undertaken study:	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 5%; text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="width: 15%; text-align: center;">yes</td> <td style="width: 5%; text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="width: 15%; text-align: center;">no</td> <td style="width: 60%; text-align: center;">if not explain</td> </tr> </table>	<input checked="" type="checkbox"/>	yes	<input type="checkbox"/>	no	if not explain
<input checked="" type="checkbox"/>	yes	<input type="checkbox"/>	no	if not explain		
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance					
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	Desflurane Anesthesia For Cesarean Section I-653-17 NDA #20-118					
6. Phase of clinical research	Phase I					
7. Time frame of clinical research	N/A					
8. Countries where the clinical research was conducted	United States					
9. The number of persons under investigation:	Planned: 75 patients Actual: Entered – 75 patients Completed – 75 patients					
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To compare the anesthetic effects and safety of desflurane and enflurane on maternal bleeding in patients undergoing cesarean					

	section; and to evaluate the safety of desflurane on the fetus and neonate
11. Clinical research design	Open-label, single center, randomized comparison study
12. Main inclusion criteria	N/A
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	3% desflurane/50% N ₂ O, 6% desflurane/50% N ₂ O
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	0.6% enflurane/50% N ₂ O
15. Concomitant therapy	Supplemental butorphanol and cardiovascular medications were administered as needed to control hemodynamics and anesthetic depth. Succinylcholine was used for muscle relaxation as needed.
16. Efficacy evaluation criteria	The total amount of maternal blood loss was to be estimated by the responsible physician. The 1 and 5 minute Apgar tests were performed and umbilical artery and venous blood was drawn for analysis. The Neurologic and Adaptive Capacity tests were performed on the infants at 2 hours and 24 hours of age.
17. Safety assessment criteria	Safety of desflurane on the fetus (umbilical blood gases) and neonate (Apgar and NACS scores).
18. Statistical methods	Demographics, ASA status, duration on anesthesia, mean ET (%), ET at Delivery (%), ET at end of surgery (%), MAC hours; newborn Apgar at 1 & 5 minutes and safety criteria were summarized by frequency, mean±SD and range.
19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)	75 patients, 18-42 years old, ASA Status I and II, female.
20. Efficiency results	Average duration of anesthesia was between 44 and 49 minutes (range 12-104 minutes,

with the shortest duration in the 3% desflurane group and the longest duration in the 0.6% enflurane group).

The estimated maternal blood loss was 893±315 mL (mean ± std) in the 3% desflurane group, 890 ± 438 mL in the 6% desflurane group compared to 964 ± 353 mL in the 0.6% enflurane group. The newborn Apgar scores at 1 minute were 8.0±3.0 (median± quantile), 8.0±2.0, and 8.0±1.0 for the 3% desflurane, 6% desflurane and 0.6% enflurane groups, respectively. The 5 minute Apgar scores were 9.0±0.0, 9.0±0.0, and 9.0±0.0. The NACS scores for the 3% desflurane group were 35.0±1.0 (median± quantile) at 2 hours and 38.0±2.0 at 24 hours compared to 35.0±3.0 at 2 hours and 38.0±2.0 at 24 hours for 6% desflurane, and 36.0±3.0 and 37.0±2.0 for the 0.6% enflurane group.

21. Safety results

There were no deaths. Adverse events were infrequent with fever being the most frequently reported event

22. Conclusion (evaluation)

No observations of mean ET (%), ET at Delivery (%), ET at end of surgery (%), MAC hours; newborn Apgar at 1 & 5 minutes were significantly different between the 3 groups.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 18:53 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

(Name)

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)

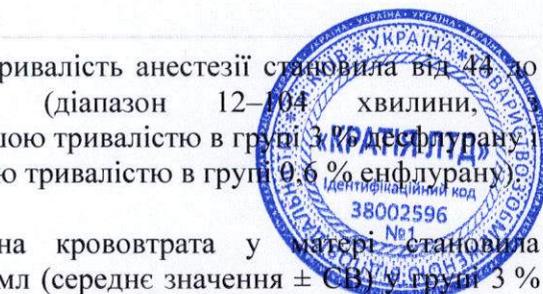
Звіт про клінічне випробування № 50

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина			
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія			
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія			
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина			
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Анестезія десфлураном при кесаревому розтині. I-653-17 NDA #20-118			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I			
7. Період проведення клінічного випробування	Н/Д			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 75 пацієнтів Фактична: включено в дослідження – 75 пацієнтів. Завершили дослідження – 75 пацієнтів.			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти анестезіологічні ефекти та безпеку застосування десфлурану та енфлурану щодо кровотечі у пацієнтів, яким виконується кесарів			



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
МІНАУРС Н.В.**

	розтин; а також оцінити безпеку десфлурану для плода та новонародженого.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите одноцентрове рандомізоване порівняльне дослідження.
12. Основні критерії включення	Н/Д
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	3 % десфлуран/50 % N ₂ O, 6 % десфлуран/50 % N ₂ O
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	0,6 % енфлуран/50 % N ₂ O
15. Супутня терапія	За необхідності додатково вводили буторфанол і серцево-судинні препарати для контролю гемодинаміки та глибини анестезії. Сукцинілхолін застосовували для релаксації м'язів за необхідності.
16. Критерії оцінки ефективності	Загальний обсяг крововтрати у матері оцінював відповідальний лікар. Оцінку за шкалою Апгар проводили на 1-й та 5-й хвилині, а також здійснювали забір крові з пуповинної артерії та вени для аналізу. Оцінку за шкалою неврологічних та адаптаційних можливостей (NACS) були проведені немовлятам через 2 та 24 години після народження.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека застосування десфлурану для плода (гази пуповинної крові) та новонародженого (оцінки за шкалою Апгар і шкалою NACS).
18. Статистичні методи	Демографічні дані, статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА), тривалість дії анестезії, середнє значення концентрації в кінці видиху (ЕТ) (%), ЕТ під час пологів (%), ЕТ в кінці операції (%), МАК (години); оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилинах та критерії оцінки безпеки були узагальнені за частотою, середнім значенням ± стандартне відхилення (СВ) та діапазоном.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	75 пацієток віком 18–42 роки, статус АТА I і II; жінки.
20. Результати ефективності	Середня тривалість анестезії становила від 44 до 49 хвилин (діапазон 12–104 хвилини, найкоротшою тривалістю в групі з 3 % десфлурану і найдовшою тривалістю в групі 0,6 % енфлурану). Розрахована крововтрата у матері становила 893 ± 315 мл (середнє значення ± СВ) у групі 3 % десфлурану, 890 ± 438 мл у групі 6 % десфлурану порівняно з 964 ± 353 мл у групі 0,6 % енфлурану.



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗІТІНЬ З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.**

	<p>Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар на 1-й хвилині становила $8,0 \pm 3,0$ (медіана \pm квантиль), $8,0 \pm 2,0$ та $8,0 \pm 1,0$ для груп 3 % десфлурану, 6 % десфлурану та 0,6 % енфлурану відповідно. Оцінка за шкалою Апгар на 5-й хвилині становила $9,0 \pm 0,0$, $9,0 \pm 0,0$ та $9,0 \pm 0,0$. Оцінка за шкалою NACS у групі 3 % десфлурану становила $35,0 \pm 1,0$ (медіана \pm квантиль) через 2 години і $38,0 \pm 2,0$ через 24 години порівняно з $35,0 \pm 3,0$ через 2 години і $38,0 \pm 2,0$ через 24 години у групі 6 % десфлурану і $36,0 \pm 3,0$ і $37,0 \pm 2,0$ у групі 0,6 % енфлурану.</p>
21. Результати безпеки	Летальних випадків не зареєстровано. Побічні явища виникали нечасто, найчастіше повідомлялося про лихоманку.
22. Висновок (заключення)	Показники середнього значення ЕТ (%), ЕТ під час пологів (%), ЕТ наприкінці операції (%), МАК-годин; оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилинах достовірно не відрізнялися між 3-ма групами.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підпис: Джессіка Сватек</p> <p>Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 18.01.2024 18:53 CST</p> <p>E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)</p> <p>_____ (П. І. Б.)</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЄ
КІНАУРІС Н.В. h

Annex 30

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products,
submitted for state registration (re-registration),
as well as expert review of material for changes to registration materials
during the validity of the registration certificate
(art. 4, section IV)

Clinical research report No 51

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid
2. The applicant	Baxter SA, Belgium
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium
4. the undertaken study:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	The Effect of Desflurane on Uterine Tone Before and After the Administration of Oxytocin as Measured Directly by Uterine Tonometer During Cesarean Section I-653-18
6. Phase of clinical research	Phase III
7. Time frame of clinical research	11 April 1992 – 12 April 1992 (only one subject enrolled and treated)
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: 75 Randomized/Treated: 1 The study was terminated prematurely due to

<p>10. Purpose and secondary objectives of the clinical research</p>	<p>slow enrollment and a change in the sponsor's product development priorities.</p> <p>To evaluate the effect of desflurane (in 50% nitrous oxide/50% oxygen) on the degree of uterine tone before and after the administration of oxytocin during general anesthesia for cesarean section</p>
<p>11. Clinical research design</p>	<p>Randomized, open-label, single-center, parallel treatment, controlled study</p>
<p>12. Main inclusion criteria</p>	<p>Healthy, term women, 18-40 years or older, with an American Society of Anesthesiologists physical status of I or II and undergoing primary or repeat cesarean section</p>
<p>13. Test medicinal product, method of administration, efficiency</p>	<p>Anesthesia Induction: Subjects were to receive thiopental or thiamylal intravenously (IV) at a dose to induce loss of lash reflex and succinylcholine 1.5 mg/kg IV prior to intubation.</p> <p>Anesthesia Maintenance: Following induction and intubation, subjects were to be maintained with inhaled desflurane, at an end-tidal concentration of either 3.0% or 6.0% (randomly assigned) in 50% N₂O/50% O₂, and reductions or increases in desflurane concentration were permitted in 10% increments as clinically indicated. After delivery of the fetus, the desflurane concentration could be further adjusted as clinically indicated.</p> <p>Intravenous oxytocin was to be continuously infused beginning after delivery of the fetus. (Note: no subject was treated in the 3.0% desflurane treatment arm.)</p>
<p>14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency</p>	<p>Same as test product, except target inhaled end-tidal enflurane concentration of 0.6% in 50% N₂O/50% O₂</p> <p>(Note: no subject was treated in this treatment arm.)</p>

15. Concomitant therapy	N/A
16. Efficacy evaluation criteria	Uterine tone (measured directly with an applanation tonometer); concentration of inhaled anesthetic needed to maintain stable hemodynamics, need for concomitant medications (fentanyl or others) to maintain stable hemodynamics; emergence parameters; need for postoperative narcotics; occurrence and severity of postoperative nausea and vomiting; occurrence of intraoperative recall.
17. Safety assessment criteria	Maternal blood loss; maternal hemodynamic and respiratory parameters; maternal clinical laboratory measures; placental transfer of inhaled anesthetic (cord blood analysis); fetal blood gases; neonatal Apgar scores, neurobehavioral measures, oxygenation and acid-base status; occurrence of adverse events (AEs).
18. Statistical methods	No statistical analyses were performed due to early termination of the study after treatment of only one subject.
19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)	The only subject randomized and treated in the study was a 22 year old undergoing an elective, repeat cesarian section delivery, whose only prior delivery was performed via cesarian section
20. Efficiency results	The mother experienced a transient elevation in blood pressure at the time of incision (prior to the start of desflurane). However her case was otherwise unremarkable. Her recovery was rapid (able to open eyes within 5 minutes and able to state date of birth within 7 minutes of the end of inhaled anesthetic).
21. Safety results	No maternal or fetal intercurrent illnesses or adverse events were reported. The mother experienced no postoperative nausea or vomiting in the recovery room.
22. Conclusion (evaluation)	The mother reported no introperative recall.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 18:53 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

(Name)

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 № 51

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина			
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія			
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія			
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Вплив десфлурану на тонус матки до та після введення окситоцину, виміряний безпосередньо матковим тонометром під час кесаревого розтину. I-653-18			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III			
7. Період проведення клінічного випробування	11 квітня 1992 р. – 12 квітня 1992 р. (лише 1 пацієнтку включено в дослідження і застосовано препарат)			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 75 пацієнток Рандомізовано/отримано препарат: 1 пацієнтка. Дослідження було достроково припинено через повільний набір учасників та зміну пріоритетів спонсора у розробці препарату.			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити вплив десфлурану (у 50 % закису азоту/50 % кисню) на ступінь тонусу матки до та			



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРІС Н. В.

	після введення окситоцину під час загальної анестезії при кесаревому розтині.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване відкрите одноцентрове контрольоване дослідження з використанням паралельних схем лікування.
12. Основні критерії включення	Здорові жінки з доношеною вагітністю, віком від 18 до 40 років, з фізичним статусом за шкалою Американського товариства анестезіологів I або II, які підлягають первинному або повторному кесареву розтину.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Індукція анестезії: Перед інтубацією досліджувані отримували тіопентал або тіамілал внутрішньовенно (в/в) у дозі, що викликає втрату війкового рефлексу, та сукцинілхолін 1,5 мг/кг в/в.</p> <p>Підтримання анестезії: Після індукції та інтубації анестезію у досліджуваних підтримували за допомогою інгаляцій десфлурану з концентрацією в кінці видиху або 3,0 %, або 6,0 % (рандомізовано) у 50 % N₂O/50 % O₂, зменшення або збільшення концентрації десфлурану дозволялося з кроком 10 % за клінічними показаннями. Після народження плода концентрацію десфлурану можна було додатково коригувати за клінічними показаннями.</p> <p>Внутрішньовенне введення окситоцину повинно було здійснюватися безперервно, починаючи з моменту народження плода. (Примітка: не було пацієнтів у групі 3,0 % десфлурану).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Аналогічно досліджуваному препарату, за винятком цільової концентрації в кінці видиху інгаляційного енфлурану 0,6 % у 50 % N₂O/50 % O₂.</p> <p>(Примітка: жоден досліджуваний не отримував препарат у цій групі).</p>
15. Супутня терапія	Н/Д
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Тонус матки (вимірний безпосередньо аплікаційним тонометром); концентрація інгаляційного анестетика, необхідна для підтримання стабільної гемодинаміки, потреба в супутніх препаратах (фентаніл або інші) для підтримання стабільної гемодинаміки; параметри виходу з анестезії; потреба в застосуванні наркотичних засобів після операції; виникнення і тяжкість нудоти блювоти після операції; виникнення інтраопераційних спонділів.</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ВІД ІМЕНІ З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРС І.В.**

Annex 30

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products,
submitted for state registration (re-registration),
as well as expert review of material for changes to registration materials
during the validity of the registration certificate
(art. 4, section IV)

Clinical research report No 52

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid
2. The applicant	Baxter SA, Belgium
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium
4. the undertaken study:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	Desflurane And Isoflurane In Renal Transplant Patients I-653-19 NDA #20-118
6. Phase of clinical research	Phase I
7. Time frame of clinical research	N/A
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: 60 patients Actual: Entered – 60 patients Completed – 58 patients
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To assess the laboratory and cardiovascular safety of desflurane in patients undergoing renal transplant surgery.

11. Clinical research design	Multicenter, open-label, randomized.
12. Main inclusion criteria	N/A
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	0.60-8.30% desflurane/50%N ₂ O/O ₂
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	0.35-1.12% isoflurane/50%N ₂ O/O ₂
15. Concomitant therapy	Supplemental fentanyl and cardiovascular medications were administered as needed to control hemodynamics and anesthetic depth. Atracurium was used for muscle relaxation as needed.
16. Efficacy evaluation criteria	Mean ET-% MAC equivalent; mean ET@ End of Surgery-% MAC Equivalent; MAC Hours; Thiopental- mg/kg; Intraoperative Medication; Recovery of renal function – serum sodium, potassium, BUN, creatinine and urine volume for 14 days or until patient discharge
17. Safety assessment criteria	Adverse events; laboratory test results
18. Statistical methods	Continuous variables were compared using 2-way ANOVA, and discrete variables were compared using Mantel-Haenszel test or Fisher's exact test.
19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)	60 patients (58 evaluable), 20-59 years old, ASA Status II and III, male and female.
20. Efficiency results	<p>There were no changes in basic assessments of renal function (creatinine, BUN, electrolytes, urine volume) after renal transplantation in patients receiving desflurane or isoflurane. Desflurane provided stable hemodynamic conditions during these surgical procedures.</p> <p>There were no differences between the groups with respect to mean arterial heart rate. Desflurane provided stable</p>

hemodynamic conditions during these surgical procedures.

21. Safety results

Nausea and vomiting occurred in 16% and 13% respectively following desflurane compared to 16% and 6% following isoflurane. There were no deaths.

22. Conclusion (evaluation)

Nausea and vomiting were the most frequently occurring adverse events with similar frequencies in both groups. There was no significant differences or changes in laboratory values between the two treatment groups. Abnormalities observed were compatible with end-stage renal disease and anesthesia.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 18:53 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

_____(Name)

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 № 52

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина				
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія				
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія				
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Застосування десфлурану та ізофлурану пацієнтам, яким виконують трансплантацію нирки. I-653-19 NDA #20-118				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I				
7. Період проведення клінічного випробування	Н/Д				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 60 пацієнтів Фактична: включено в дослідження – 60 пацієнтів. Завершили дослідження – 58 пацієнтів				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінка безпеки десфлурану щодо лабораторних показників та серцево-судинної системи у пацієнтів, які піддаються операції з трансплантації нирки				



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗІ ГАНОЮ З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРІС Н. В.**

11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове відкрите рандомізоване дослідження.
12. Основні критерії включення	Н/Д
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	0,60–8,30 % десфлуран/50 % N ₂ O/O ₂
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	0,35–1,12 ізофлуран/50 % N ₂ O/O ₂ .
15. Супутня терапія	За необхідності додатково вводили фентаніл і серцево-судинні препарати для контролю гемодинаміки та глибини анестезії. Атракуріум застосовували для релаксації м'язів за необхідності.
16. Критерії оцінки ефективності	Середнє значення концентрації в кінці видиху (ET) – % еквівалента МАК; середнє значення ET наприкінці операції – % еквівалента МАК; години МАК; тіопентал – мг/кг; інтраопераційний препарат; відновлення функції нирок – натрій, калій, сечовина, креатинін у сироватці крові та об'єм сечі протягом 14 днів або до виписки пацієнта.
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища, результати лабораторних досліджень
18. Статистичні методи	Неперервні змінні порівнювали за допомогою двостороннього ANOVA, а дискретні змінні – за допомогою критерію Мантеля – Хензеля або точного критерію Фішера.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	60 пацієнтів (дані 58 придатні для оцінки) віком 20–59 років, статус АТА II і III, жінки та чоловіки.
20. Результати ефективності	Після трансплантації нирки у пацієнтів, які отримували десфлуран або ізофлуран, не спостерігалось змін основних показників функції нирок (креатинін, сечовина, електроліти, об'єм сечі). Десфлуран забезпечував стабільні гемодинамічні умови під час цього хірургічного втручання. Відмінностей між групами щодо середньої частоти серцевих скорочень не виявлено. Десфлуран забезпечував стабільні гемодинамічні умови під час цього хірургічного втручання.
21. Результати безпеки	Нудота і блювання спостерігалися у 16 % і 13 % пацієнтів відповідно після застосування десфлурану порівняно з 16 % і 6 % після застосування ізофлурану. Летальних випадків не зареєстровано.



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАХУРС Н.В.**

22. Висновок (заключення)

Нудота та блювання були найчастішими побічними явищами, що виникали з однаковою частотою в обох групах. Не виявлено суттєвих відмінностей або змін у лабораторних показниках між двома групами лікування. Відхилення, що спостерігалися, відповідали захворюванню нирок у термінальній стадії та анестезії.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

Підпис: Джессіка Сватек

Електронний підпис: Джессіка Сватек
Підстава: Я затверджую цей документ
Дата: 18.01.2024 18:53 CST

E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)

(П. І. Б.)



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРСЬКА Н.В.

Annex 30

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products,
submitted for state registration (re-registration),
as well as expert review of material for changes to registration materials
during the validity of the registration certificate
(art. 4, section IV)

Clinical research report No 53

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid			
2. The applicant	Baxter SA, Belgium			
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium			
4. the undertaken study:	<input checked="" type="checkbox"/>	yes	<input type="checkbox"/>	no if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance			
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	The Comparative Anesthetic Effects Of Desflurane And Isoflurane On The Dysrhythmic Threshold For Epinephrine During Elective Transsphenoidal Surgery I-653-20			
6. Phase of clinical research	Phase IIIB			
7. Time frame of clinical research	24 Oct 1991 – 22 Nov 1992			
8. Countries where the clinical research was conducted	Unites States			
9. The number of persons under investigation:	Planned: 40 evaluable subjects were planned. Enrolled: 37 subjects Completed: 36 subjects			

10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	<ul style="list-style-type: none"> • To determine the human threshold for the production of epinephrine-induced ventricular dysrhythmia during desflurane anesthesia compared to the threshold for isoflurane anesthesia during elective transsphenoidal surgery. • To assess and compare the hemodynamic effects of epinephrine during desflurane and isoflurane anesthesia. • To assess and compare the safety in terms of clinical laboratory and ECG variables and adverse events of epinephrine administration during desflurane and isoflurane anesthesia
11. Clinical research design	Open-label, parallel group study
12. Main inclusion criteria	ASA I-II male and female patients, ages 18 to 75 undergoing elective transsphenoidal hypophysectomy. Females were required to be of non-childbearing potential, not breastfeeding and to have had a negative urine hCG pregnancy test within 24 hours prior to surgery. Patients were required to provide written, informed consent.
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	<p>Desflurane 0.34- 1.22 MAC with a mean of 0.96 MAC</p> <p>Inhalation.</p> <p>Commercially available batches were used.</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Isoflurane 0.26 - 1.28 MAC with a mean of 0.87 MAC</p> <p>Inhalation</p> <p>Commercially available batches were used.</p>
15. Concomitant therapy	<ul style="list-style-type: none"> • Midazolam up to 0.03-0.06 mg/kg IV • Fentanyl up to 1.5 µg/kg IV, • Nitrous Oxide 60%, • Propofol up to 4.0 mg/kg IV, • Vecuronium up to 0.15 mg/kg IV, • Epinephrine at concentrations of 20 µg/mL (1:50,000), 13.3 µg/mL (1:75,000), or 10 µg/mL (1:100,000)

	<p>administered submucosally according to surgical need,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ephedrine IV prn, • Phenylephrine IV prn, • Atropine IV prn, • Neostigmine 40-80 µg/kg IV, and • Glycopyrrolate 8-16 µg/kg IV.
16. Efficacy evaluation criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence of epinephrine induced ventricular dysrhythmias (~ 3 PVCs within 5 minutes of starting the epinephrine injection) during desflurane and isoflurane anesthesia. • Mean dose of epinephrine inducing ventricular dysrhythmias. • Recovery time (time to being fit for discharge from the recovery room).
17. Safety assessment criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Hemodynamic and respiratory variables • Clinical laboratory variables (chemistries and hematology). • ECG variables • Adverse Events
18. Statistical methods	<p>The primary efficacy variables (incidences of epinephrine induced ventricular dysrhythmias and mean dose of epinephrine inducing ventricular dysrhythmias) were analyzed by t-test and Chi-square.</p>
19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)	<p>Desflurane Age (years): 34 ± 2 Height (cm): 167.7 ± 2.5 Weight (kg): 75.2 ± 4.9 kg Body Surface Area (m²): 1.84 ± 0.07 Male/Female: 4/14 MAC Value: 1.04 ± 0.11 Epinephrine injectate volume (mL): 33 ± 1</p> <p>Isoflurane: Age (years): 34 ± 2 Height (cm): 166.8 ± 1.9 Weight (kg): 79.5 ± 3.8 Body Surface Area (m²): 1.88 ± 0.05 Male/Female: 7/11 MAC Value: 0.94 ± 0.17 Epinephrine injectate volume (mL): 35 ± 2</p>

20. Efficiency results

The incidence of ventricular dysrhythmias (PVCs \geq 3/five minute) did not differ statistically between the desflurane and isoflurane groups overall or at any range of epinephrine doses. Six of 18 desflurane patients and 4 of 18 isoflurane patients had a positive response to epinephrine administration.

There was no statistically significant difference in the mean dose of epinephrine inducing ventricular dysrhythmias between the desflurane and isoflurane groups.

21. Safety results

Maximum heart rate and blood pressure after submucosal nasal epinephrine injection did not differ statistically between the two anesthetic groups.

There were no statistically significant differences between anesthetic groups for any respiratory, clinical laboratory, or ECG variable.

There were significantly more AEs in the desflurane group. Most were remotely related and expected consequences of the surgery.

22. Conclusion (evaluation)

Desflurane and isoflurane did not differ in their sensitization of the heart to the dysrhythmogenic effects of exogenously administered epinephrine. Desflurane and isoflurane anesthesia provide comparable safety and tolerance in terms of respiratory, hemodynamic, clinical laboratory, ECG and physical examination variables in patients undergoing elective transsphenoidal hypophysectomy.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 18:53 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

(Name)

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 № 53

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина			
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія			
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія			
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльний анестезіологічний вплив десфлурану та ізофлурану на поріг виникнення дизритмії при застосуванні адреналіну під час планового трансфеноїдального хірургічного втручання. I-653-20			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза ІІІВ			
7. Період проведення клінічного випробування	24 жовтня 1991 р. – 22 листопада 1992 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 40 пацієнтів, дані яких придатні для оцінки			



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЄ
КІНАУРІС Н.В.**

	<p>Було включено в дослідження: 37 пацієнтів; Завершили дослідження: 36 пацієнтів.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> Визначити поріг виникнення у людини шлуночкової дизритмії, спричиненої адреналіном, при анестезії десфлураном порівняно з порогом при анестезії ізофлураном під час планового трансфеноїдального хірургічного втручання. Оцінити та порівняти гемодинамічні ефекти адреналіну під час анестезії десфлураном та ізофлураном. Оцінити та порівняти безпеку щодо клініко-лабораторних та ЕКГ показників і побічних явищ при застосуванні адреналіну під час анестезії десфлураном та ізофлураном.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите дослідження з паралельними групами
12. Основні критерії включення	Пацієнти чоловічої та жіночої статі зі статусом за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) I–II, віком від 18 до 75 років, які підлягали плановій трансфеноїдальній гіпофізектомії. Вимоги до пацієнок: не мати репродуктивного потенціалу, не годувати груддю та мати негативний результат тесту на ХГЛ у сечі протягом 24 годин до операції. Пацієнти повинні були надати письмову інформовану згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Десфлуран у максимальній альвеолярній концентрації (МАК) 0,34–1,22 при середньому значенні МАК 0,96.</p> <p>Інгаляція</p> <p>Застосовувалися комерційні серії препарату.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Ізофлуран 0,26–1,28 МАК при середньому значенні МАК 0,87.</p> <p>Інгаляція</p> <p>Застосовувалися комерційні серії препарату.</p>
15. Супутня терапія	<ul style="list-style-type: none"> Мідазолам до 0,03–0,06 мг/кг в/в Фентаніл до 1,5 мкг/кг в/в, Закис азоту 60%, Пропофол до 4,0 мг/кг в/в, Векуроній до 0,15 мг/кг в/в Адреналін у концентрації 20 мкг/мл (1:50 000), 13,3 мкг/мл (1:75 000) або 10 мкг/мл (1:100 000)



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ВІДНОУ ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНОСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

	<p>вводився трансмукозно відповідно до хірургічних потреб,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ефедрин в/в за необхідності, • Фенілефрин в/в за необхідності, • Атропін в/в, за необхідності, • Неостигмін 40–80 мкг/кг в/в, та • Глікопіролат 8–16 мкг/кг в/в.
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Частота шлуночкових дизритмій, спричинених адреналіном (~ 3 шлуночкові екстрасистоли протягом 5 хвилин після початку ін'єкції адреналіну) під час анестезії десфлураном та ізофлураном. • Середня доза адреналіну, що спричиняє шлуночкові дизритмії. • Час відновлення (час до готовності до виписки з післяопераційної палати).
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Гемодинамічні та респіраторні показники • Клінічні лабораторні показники (біохімічні та гематологічні). • Показники ЕКГ. • Побічні явища.
18. Статистичні методи	<p>Основні змінні ефективності (частота шлуночкових дизритмій, спричинених адреналіном, та середня доза адреналіну, що спричиняє шлуночкові дизритмії) були проаналізовані за допомогою t-критерію та критерію Хі-квадрату.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Десфлуран Вік (роки): 34 ± 2 Зріст (см) $167,7 \pm 2,5$ Маса тіла (кг): $75,2 \pm 4,9$ Площа поверхні тіла (m^2): $1,84 \pm 0,07$ Чоловіки/жінки: 4/14 Значення МАК: $1,04 \pm 0,11$ Об'єм ін'єкції адреналіну (мл): 33 ± 1</p> <p>Ізофлуран: Вік (роки): 34 ± 2 Зріст (см): $166,8 \pm 1,9$ Маса тіла (кг): $79,5 \pm 3,8$ Площа поверхні тіла (m^2): $1,88 \pm 0,05$ Чоловіки/жінки: 7/11 Значення МАК: $0,94 \pm 0,17$ Об'єм ін'єкції адреналіну (мл): 35 ± 2</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЯНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.**

20. Результати ефективності	<p>Частота шлуночкових дизритмій (кількість шлуночкових екстрасистол ≥ 3/п'ять хвилин) статистично не відрізнялася між групами десфлурану та ізофлурану в цілому або в будь-якому діапазоні доз адреналіну. Шість з 18 пацієнтів, які отримували десфлуран, і 4 з 18 пацієнтів, які отримували ізофлуран, мали позитивну реакцію на введення адреналіну.</p> <p>Не виявлено статистично значущої різниці в середній дозі адреналіну, що спричиняла шлуночкові дизритмії, між групами десфлурану та ізофлурану.</p>
21. Результати безпеки	<p>Максимальна частота серцевих скорочень і артеріальний тиск після трансмукозної назальної ін'єкції адреналіну статистично не відрізнялися між двома групами анестетиків.</p> <p>Не було статистично значущих відмінностей між групами анестетиків за респіраторними, клініко-лабораторними або ЕКГ показниками.</p> <p>У групі десфлурану було значно більше ПЯ. Більшість з них були віддалено пов'язаними та очікуваними наслідками операції.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Десфлуран та ізофлуран не відрізняються за впливом на сенсibiliзацію серця до дизритмогенного ефекту екзогенно введеного адреналіну. Анестезія десфлураном та ізофлураном забезпечує порівнянну безпеку та переносимість з точки зору респіраторних, гемодинамічних, клініко-лабораторних, ЕКГ та фізикальних показників у пацієнтів, яким виконують планову трансфеноїдальну гіпофізектомію.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підпис: Джессіка Сватек</p> <p>Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 18.01.2024 18:53 CST</p> <p>E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)</p> <p>_____ (П. І. Б.)</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРСЬКА Н. В.

Annex 30

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products,
submitted for state registration (re-registration),
as well as expert review of material for changes to registration materials
during the validity of the registration certificate
(art. 4, section IV)

Clinical research report No 54

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid					
2. The applicant	Baxter SA, Belgium					
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium					
4. the undertaken study:	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 10%; text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="width: 20%; text-align: center;">yes</td> <td style="width: 10%; text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="width: 20%; text-align: center;">no</td> <td style="width: 30%; text-align: center;">if not explain</td> </tr> </table>	<input checked="" type="checkbox"/>	yes	<input type="checkbox"/>	no	if not explain
<input checked="" type="checkbox"/>	yes	<input type="checkbox"/>	no	if not explain		
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance					
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	<p>The Safety and Efficacy of Desflurane versus Isoflurane in Patients Undergoing Thoracotomy for Lung Resection</p> <p>I-653-21</p>					
6. Phase of clinical research	Phase III					
7. Time frame of clinical research	5 Aug 1991 – 16 Sep 1993					
8. Countries where the clinical research was conducted	United States					
9. The number of persons under investigation:	<p>Planned: 60 subjects</p> <p>Randomized: 61 subjects (desflurane: 30 subjects; isoflurane: 31 subjects)</p> <p>Treated: 61 subjects (desflurane: 30 subjects; isoflurane: 31 subjects)</p> <p>Analyzed for Efficacy: 61 subjects (desflurane: 30 subjects; isoflurane: 31 subjects)</p> <p>Analyzed for Safety: 61 subjects</p>					

10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	(desflurane: 30 subjects; isoflurane: 31 subjects) To evaluate the safety and effectiveness of desflurane compared to isoflurane in subjects undergoing thoracotomy
11. Clinical research design	Randomized, multi-center, open-label, active-controlled
12. Main inclusion criteria	Male or female subjects, between the ages of 35 and 80 years (inclusive), with an American Society of Anesthesiologists (ASA) status of II, III or IV and who were undergoing elective thoracotomy for lung resection.
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	<p>Anesthesia Induction: Subjects received thiopental (or thiamylal) at a dose sufficient to cause loss of the eyelash reflex, vecuronium 0.10-0.15 mg/kg, and fentanyl (up to 2 mcg/kg intravenous [IV]) could also be administered. Subjects received end-tidal concentration 7.5% desflurane/100% O₂ by mask following intubation.</p> <p>Anesthesia Maintenance: Following induction, subjects were maintained with O₂/desflurane titrated to hemodynamic stability and adequate depth of anesthesia. End-tidal concentrations were measured and reductions or increases of desflurane were administered in accordance with the protocol for maintenance of anesthesia, and increases/decreases in blood pressure (BP) or heart rate (HR).</p> <p>Desflurane is a nonflammable liquid administered via vaporizer.</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Anesthesia Induction: Subjects received thiopental (or thiamylal) at a dose sufficient to cause loss of the eyelash reflex, vecuronium 0.10-0.15 mg/kg, and fentanyl (up to 2 mcg/kg intravenous [IV]) could also be administered. Subjects received end-tidal concentration 1.25% isoflurane/100% O₂ by mask following intubation.</p> <p>Anesthesia Maintenance: Following induction, subjects were maintained with O₂/isoflurane titrated to hemodynamic stability and adequate depth of anesthesia. End-tidal</p>

	<p>concentrations were measured and reductions or increases of isoflurane were administered in accordance with the protocol for maintenance of anesthesia, and increases/decreases in blood pressure or heart rate.</p> <p>Isoflurane is a nonflammable liquid administered via vaporizer.</p>
<p>15. Concomitant therapy</p>	<p>There are no restrictions on other peri-operative or post-operative medications. All concomitant medications given were recorded on the appropriate case report form.</p>
<p>16. Efficacy evaluation criteria</p>	<p>Anesthesia maintenance, systemic and pulmonary hemodynamics, respiratory and metabolic parameters, stress hormone levels, anesthesia emergence and recovery variables.</p>
<p>17. Safety assessment criteria</p>	<p>Adverse events (AEs), post-operative hemodynamic, respiratory and laboratory parameters, and time from surgery to discharge.</p>
<p>18. Statistical methods</p>	<p>All analyses were performed on all subjects who received inhalation agent (i.e., All Treated Subjects). The demographic data, including age, race, sex, ASA status, height, and weight were summarized. Duration of exposure to inhalation agents was also summarized.</p> <p>Efficacy: Significant parameters related to efficacy were tabulated and summarized without statistical tests. Efficacy endpoints included assessments of subject response to inhalation agents during surgery and subject emergence from anesthesia post-surgery. Efficacy analyses evaluated hemodynamic and respiratory parameters, systemic and pulmonary hemodynamics, and respiratory and metabolic parameters. Systemic vascular resistance, pulmonary vascular resistance, and cardiac index were also calculated and summarized. Stress hormone levels, intra-operative variables and anesthesia emergence parameters were also summarized. Hemodynamic, pulmonary, and</p>

respiratory parameters were summarized during pre-induction, induction, and post-incision study phases. The within-subject mean, peak, and minimum value during the induction and post-incision phases were summarized by treatment group using statistics (e.g., mean, SD, percentiles, minimum, and maximum). Durations were summarized using median, mean, SD, minimum, and maximum. Number and percent were used to summarize dichotomous variables (e.g., subjects requiring fentanyl).

Safety: Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). All randomized subjects were included in the assessment of safety. An overall summary of subjects with an AE is provided. AEs are also sorted into categories of severe AE, an AE which was at least remotely related to study medication, an AE which led to discontinuation from the study, and AE resulting in death. All reported AEs were summarized by system organ class (SOC), preferred term, and treatment group. Summaries included the number and percentage of subjects reporting the event. All AEs were listed and specific listings were also produced for significant AEs (e.g., severe AEs, AEs leading to discontinuation from the study and/or hospitalization).

19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)

The mean age of the subjects was 60.0 years in the desflurane group and 62.7 years in the isoflurane group. Most subjects were Caucasian (30 [100%] subjects, desflurane; 26 [83.9%] subjects, isoflurane) and male (19 [63.3%] subjects, desflurane; 27 [87.1%] subjects, isoflurane). Most subjects had ASA scores of III (19 [63.3%] subjects, desflurane; 28 [90.3%] subjects, isoflurane).

20. Efficiency results

The mean duration of exposure to inhalation agents was 201.2 minutes for the desflurane group and 197.6 minutes for the isoflurane group; median duration was 179.0 minutes and 195.0 minutes for the desflurane and isoflurane groups, respectively. The efficacy data for hemodynamic and respiratory parameters, systemic and pulmonary hemodynamics, systemic vascular resistance,

pulmonary vascular resistance, cardiac index, respiratory and metabolic parameters, stress hormone levels as well as intra-operative variables and anesthesia emergence parameters were similar between the 2 groups.

21. Safety results

- A total of 9 (14.8%) subjects (7 [23.3%] subjects, desflurane; 2 [6.5%] subjects, isoflurane) experienced at least 1 AE during the study.
- The most frequently reported AEs by preferred term were nausea (2 [6.7%] subjects, desflurane; 1 [3.2%] subject, isoflurane) and vomiting (1 [3.3%] subject, desflurane; 1 [3.2%] subject, isoflurane).
- Two subjects (desflurane) experienced a severe AE. One subject experienced pulmonary hemorrhage post-operatively and the other subject experienced respiratory disorder requiring mechanical ventilation. The relationship of both AEs was considered by the investigator to be remote and both subjects recovered from the event.
- No subject in the desflurane or isoflurane groups experienced an AE that led to discontinuation of study drug.
- No subject died in the study.

22. Conclusion (evaluation)

- The efficacy data were consistent with the current efficacy labeling of desflurane.
- Treatment with desflurane was safe and well tolerated in subjects undergoing elective thoracotomy for lung resection surgery. Safety data collected in this study are consistent with the current safety labeling of desflurane and isoflurane, and did not identify any new safety signals or patterns.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 10:53 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

(Name)

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 № 54

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина			
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія			
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія			
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Безпека та ефективність десфлурану порівняно з ізофлураном у пацієнтів, яким виконують торакотомію з метою резекції легень.*** I-653-21			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III			
7. Період проведення клінічного випробування	5 серпня 1991 р. – 16 вересня 1993 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 60 пацієнтів Рандомізовано: 61 пацієнт (група десфлурану – 30 пацієнтів, група ізофлурану – 31 пацієнт) Отримали препарат: 61 пацієнт (десфлуран – 30 пацієнтів, ізофлуран – 31 пацієнт)			



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРСЬКА Н.В.**

	<p>Проаналізовано щодо ефективності: 61 пацієнт (десфлуран – 30 пацієнтів, ізофлуран – 31 пацієнт) Проаналізовано щодо безпеки: 61 пацієнт (десфлуран – 30 пацієнтів, ізофлуран – 31 пацієнт).</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку та ефективність десфлурану порівняно з ізофлураном у пацієнтів, яким виконують торакотомію.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване багаточентрове відкрите дослідження з активним контролем.
12. Основні критерії включення	Пацієнти чоловічої або жіночої статі віком від 35 до 80 років (включно), зі статусом за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) II, III або IV, які підлягали плановій торакотомії з метою резекції легень.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Індукція анестезії: Пацієнти отримували тіопентал (або тіамілал) у дозі, достатній для втрати війкового рефлексу, векуроній 0,10–0,15 мг/кг, а також міг бути введений фентаніл (до 2 мкг/кг внутрішньовенно [в/в]). Після інтубації пацієнти отримували в концентрації в кінці видиху 7,5 % десфлурану/100 % O₂ через маску.</p> <p>Підтримання анестезії: Після індукції анестезію пацієнтів підтримували за допомогою O₂/десфлурану, титрованого до гемодинамічної стабільності та належної глибини анестезії. Вимірювали концентрацію в кінці видиху і зменшували або збільшували дозу десфлурану відповідно до протоколу підтримання анестезії та підвищення/зниження артеріального тиску (АТ) або частоти серцевих скорочень (ЧСС).</p> <p>Десфлуран – це незаймиста рідина, яку вводять через випарник.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Індукція анестезії: Пацієнти отримували тіопентал (або тіамілал) у дозі, достатній для втрати війкового рефлексу, векуроній 0,10–0,15 мг/кг, а також міг бути введений фентаніл (до 2 мкг/кг внутрішньовенно [в/в]). Після інтубації пацієнти отримували в концентрації в кінці видиху 1,25 % ізофлурану/100 % O₂ через маску.</p> <p>Підтримання анестезії: Після індукції анестезію пацієнтів підтримували за допомогою O₂/ізофлурану, титрованого до гемодинамічної стабільності та належної глибини анестезії. Вимірювали концентрацію в кінці видиху і зменшували або збільшували дозу ізофлурану відповідно до протоколу підтримання анестезії та підвищення/зниження артеріального тиску (АТ) або частоти серцевих скорочень (ЧСС).</p>



**Переклад зроблено
згідно з оригіналом
Достовірність
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРСЬ Н.В.**

підвищення/зниження артеріального тиску (АТ) або частоти серцевих скорочень (ЧСС).

Ізофлуран – це незаймиста рідина, яку вводять через випарник.

15. Супутня терапія

Не було будь-яких обмежень щодо застосування інших препаратів перед операцією або після операції. Всі призначені супутні лікарські засоби записували у відповідну індивідуальну карту пацієнта.

16. Критерії оцінки ефективності

Підтримання анестезії, системна та легенева гемодинаміка, респіраторні та метаболічні параметри, рівень гормонів стресу, показники виходу та відновлення після анестезії.

17. Критерії оцінки безпеки

Побічні явища (ПЯ), гемодинамічні, респіраторні та лабораторні показники після операції, а також час від операції до виписки.

18. Статистичні методи

Усі аналізи були проведені для всіх пацієнтів, які отримали інгаляційні засоби (тобто для всіх пролікованих пацієнтів). Були узагальнені демографічні дані, включаючи вік, расу, стать, статус АТА, зріст і масу тіла. Також підсумовувалася тривалість впливу інгаляційних засобів.

Ефективність: Значущі параметри, пов'язані з ефективністю, були зведені в таблиці та узагальнені без проведення статистичних тестів. Кінцеві точки ефективності включали оцінку реакції пацієнта на інгаляційні засоби під час операції та вихід пацієнта з анестезії після операції. При аналізі ефективності оцінювали гемодинамічні та респіраторні параметри, системну та легеневу гемодинаміку, а також респіраторні та метаболічні параметри. Також розраховували та узагальнювали системний судинний опір, легеневий судинний опір та серцевий індекс. Також були підсумовані рівні гормонів стресу, інтраопераційні змінні та параметри виходу з анестезії. Гемодинамічні, легеневі та респіраторні параметри узагальнювали у фази до індукції анестезії, індукції анестезії та після розрізу. Внутрішньосуб'єктні середні, максимальні та мінімальні значення у фазі індукції анестезії та після розрізу узагальнені за групами лікування з використанням статистичних

	<p>показників (наприклад, середнє значення, стандартне відхилення [СВ], процентилі, мінімум і максимум). Тривалість узагальнена з використанням медіани, середнього значення, СВ, мінімуму та максимуму. Кількість і відсоток використовували для узагальнення дихотомічних змінних (наприклад, пацієнтів, які потребують введення фентанілу).</p> <p>Безпека: Побічні явища кодували за Медичним словником для регуляторної діяльності (MedDRA). В оцінку безпеки були включені всі рандомізовані пацієнти. Наведено загальне резюме пацієнтів з ПЯ. Побічні явища також розподілені на категорії тяжких ПЯ, ПЯ, які були принаймні віддалено пов'язані з досліджуваним препаратом, ПЯ, які призвели до припинення участі в дослідженні, та ПЯ, які призвели до летального наслідку. Всі зареєстровані ПЯ узагальнені за класом системи органів (КСО), терміном переважного використання та групою лікування. Підсумки включають кількість та відсоток пацієнтів, які повідомили про явище. Створено перелік всіх ПЯ, а також окремі переліки значущих ПЯ (наприклад, тяжких ПЯ, ПЯ, що призвели до припинення участі у дослідженні та/або госпіталізації).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Середній вік пацієнтів становив 60,0 років у групі десфлурану та 62,7 року в групі ізофлурану. Більшість пацієнтів були європеоїдної раси (30 [100 %] осіб, десфлуран; 26 [83,9 %] осіб, ізофлуран) та чоловічої статі (19 [63,3 %] осіб, десфлуран; 27 [87,1 %] осіб, ізофлуран). У більшості пацієнтів був статус АТА ІІІ (19 [63,3 %] осіб, десфлуран; 28 [90,3 %] осіб, ізофлуран).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Середня тривалість впливу інгаляційних препаратів становила 201,2 хвилини у групі десфлурану та 197,6 хвилини у групі ізофлурану; медіана тривалості становила 179,0 хвилин та 195,0 хвилин у групах десфлурану та ізофлурану відповідно. Дані з ефективності щодо гемодинамічних і респіраторних параметрів, системної і легеневої гемодинаміки, системного судинного опору, легеневого судинного опору, серцевого індексу, респіраторних і метаболічних параметрів, рівнів гормонів стресу, а також інтраопераційних змінних і параметрів виходу з анестезії були подібними між 2 групами.</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІАНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ**

КІНАУРІС Н.В.

21. Результати безпеки

- Загалом у 9 (14,8 %) пацієнтів (7 [23,3 %] пацієнтів, десфлуран; 2 [6,5 %] пацієнтів, ізофлуран) під час дослідження виникло щонайменше 1 ПЯ.
- Найчастіше зареєстрованими ПЯ за терміном переважного використання були нудота (2 [6,7 %] пацієнтів, десфлуран; 1 [3,2 %] пацієнт, ізофлуран) та блювання (1 [3,3 %] пацієнт, десфлуран; 1 [3,2 %] пацієнт, ізофлуран).
- У двох пацієнтів (десфлуран) виникли тяжкі ПЯ. В одного пацієнта після операції виникла легенева кровотеча, а в другого – дихальні розлади, що потребували штучної вентиляції легень. Зв'язок обох ПЯ вважався дослідником віддаленим, і обидва пацієнти одужали.
- У групах десфлурану або ізофлурану не виникло жодного ПЯ, яке б призвело до відміни досліджуваного лікарського засобу.
- Летальних випадків під час дослідження не зареєстровано.

22. Висновок (заключення)

- Дані щодо ефективності узгоджувалися з поточними характеристиками ефективності десфлурану.
- Застосування десфлурану було безпечним і добре переносилося пацієнтами, яким виконували планову торакотомію з метою резекції легень. Дані з безпеки, зібрані в цьому дослідженні, відповідають поточним характеристикам з безпеки десфлурану та ізофлурану і не виявили будь-яких нових сигналів або закономірностей щодо безпеки.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Підпис: Джессіка Сватек

Електронний підпис: Джессіка Сватек
Підстава: Я затверджую цей документ
Дата: 18.01.2024 18:53 CST

E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)

_____ (П. І. Б.)



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ

Кішуріс Н.В.

Annex 30

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products,
submitted for state registration (re-registration),
as well as expert review of material for changes to registration materials
during the validity of the registration certificate
(art. 4, section IV)

Clinical research report No 55

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid
2. The applicant	Baxter SA, Belgium
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium
4. the undertaken study:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	The Comparative Anesthetic Effects of Desflurane Versus Isoflurane on Antagonism of Atracurium Induced Neuromuscular Blockade I-653-22 IND #32,363
6. Phase of clinical research	Phase III
7. Time frame of clinical research	Sep 1991 – Mar 1993
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: 80 subjects Enrolled: 52 subjects Analyzed for efficacy: 51 subjects Analyzed for safety: 52 subjects

10. Purpose and secondary objectives of the clinical research

To determine the effects of desflurane compared to isoflurane on antagonism of atracurium induced neuromuscular blockade. Also to determine whether the rapid washout of desflurane from the body, would facilitate the reversal of neuromuscular blockade with or without the presence of a neuromuscular blocking reversal agent.

11. Clinical research design

Randomized, open-label, parallel treatment, controlled

12. Main inclusion criteria

- Patients undergoing general anesthesia for elective surgical procedures (with the exception of thoracic or abdominal surgery).
- ASA physical status I, II, or III.
- Age: 18-75 years, inclusive.
- Sex: Men; or women who fulfill the following criteria: Women who are surgically sterile or 1 year post-menopausal OR women who have practiced an FDA approved method of contraception for the past 30 days and agree to continue this practice for the duration of this clinical trial; had a normal menses within the last 28 days; had a negative urine HCG pregnancy test (sensitivity of 50 IU/L) within 24 hours prior to surgery
- Patients giving written informed consent after the nature of the study has been fully explained.

13. Test medicinal product, method of administration, efficiency

Name of drug product: Desflurane (I-653)

Dose: Patients received midazolam 0.05 mg/kg IV and fentanyl, up to 5 ug/kg IV, before induction. Thiopental (up to 10 mg/kg) was given in a sufficient dose to induce loss of eyelash reflex. Patients received 1-3 MAC (end-tidal 6-22%) desflurane and 100% O₂ by mask until intubation. Patients were intubated without use of muscle relaxants. Following induction, patients were maintained with Desflurane/100% O₂ (end-tidal concentration 7.5-9.0%).

Mode of administration: Inhalation

14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Name of drug product: Isoflurane</p> <p>Dose: Patients received midazolam 0.05 mg/kg IV and fentanyl, up to 5 ug/kg IV, before induction. Thiopental (up to 10 mg/kg) was given in a sufficient dose to induce loss of eyelash reflex. Patients received 1-3 MAC (end-tidal 1.0-4.0%) isoflurane and 100% O₂ by mask until intubation. Patients were intubated without use of muscle relaxants. Following induction, patients were maintained with Isoflurane/100% O₂ (end-tidal concentration 1.25-1.6%).</p> <p>Mode of administration: Inhalation</p>
15. Concomitant therapy	There are no restrictions on other peri-operative or post-operative medications used. All concomitant medications given were recorded on the appropriate case report form.
16. Efficacy evaluation criteria	Time to recover from neuromuscular blockade, time to awaken from anesthesia, time to respond to commands.
17. Safety assessment criteria	Hemodynamic and respiratory variables, adverse events (AEs) and laboratory profiles.
18. Statistical methods	<p>The demographic data, including age, race, sex, ASA status, height, and summarized.</p> <p>Efficacy: Parameters related to efficacy were provided as data listings.</p> <p>Safety: Adverse events were organized into body system and pathophysiology hierarchies using the Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms (COSTART) developed by the U.S. Food and Drug Administration (FDA). All treated subjects were included in the assessment of safety. Adverse events and corresponding incidences listed by both body system and COSTART term are presented</p>
19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)	<p>Desflurane/O₂:</p> <p>Mean age (yrs): 38.1</p> <p>Mean weight (kg): 71.9</p>

Sex (male/female): 12/1

ASA status (I/II): 10/3

Race

(Black/Caucasian/Haitian/Oriental/Spanish):

1/12/0/0/0

Desflurane/O₂/Neo/Atr:

Mean age (yrs): 35.8

Mean weight (kg): 78.1

Sex (male/female): 13/0

ASA status (I/II): 8/5

Race

(Black/Caucasian/Haitian/Oriental/Spanish):

0/11/0/2/0

Isoflurane/O₂:

Mean age (yrs): 36.8

Mean weight (kg): 82.7

Sex (male/female): 13/0

ASA status (I/II): 9/4

Race

(Black/Caucasian/Haitian/Oriental/Spanish):

1/11/1/0/0

Isoflurane/O₂/Neo/Atr:

Mean age (yrs): 38.2

Mean weight (kg): 86.9

Sex (male/female): 13/0

ASA status (I/II): 10/3

Race

(Black/Caucasian/Haitian/Oriental/Spanish):

0/12/0/0/1

20. Efficiency results

Desflurane/O₂:

Time to:

open eyes: 33.8 ± 15.9 (12-60)

squeeze fingers: 39.1 ± 17.7 (16-70)

states D.O.B: 43.4 ± 18.3 (16-70)

fit for discharge: 177 ± 97 (69-395)

Desflurane/O₂/Neo/Atr:

Time to:

open eyes: 31.0 ± 17.8 (14-71)

squeeze fingers: 39.1 ± 17.0 (14-72)

states D.O.B: 41.4 ± 17.7 (17-74)

fit for discharge: 152 ± 60 (82-241)

Isoflurane/O₂:

Time to:

open eyes: 39.1 ± 15 (20-68)

squeeze fingers: 43.7 ± 16.2 (22-69)

states D.O.B: 49 ± 16.1 (26-77)

fit for discharge: 182 ± 122 (76-529)

Isoflurane/O₂/Neo/Atr:

Time to:

open eyes: 24.3 ± 11.2 (9-45)

squeeze fingers: 27.8 ± 12.4 (8-47)

states D.O.B: 32.6 ± 12.0 (10-49)

fit for discharge: 166 ± 89 (27-342)

21. Safety results

Desflurane/O₂:

Any adverse event: 4

Nausea: 2

Vomiting: 2

Dizziness: 1

Bradycardia: 1

Tachycardia: 0

Hypertension: 1

Airway obstruction: 0

Rash: 1

Chills: 0

Desflurane/O₂/Neo/Atr:

Any adverse event: 5

Nausea: 3

Vomiting: 1

Dizziness: 1

Bradycardia: 0

Tachycardia: 0

Hypertension: 1

Airway obstruction: 1

Rash: 0

Chills: 0

Isoflurane/O₂:

Any adverse event: 3

Nausea: 1

Vomiting: 2

Dizziness: 0

Bradycardia: 0

Tachycardia: 0

Hypertension: 1

Airway obstruction: 0

Rash: 0

Chills: 0

Isoflurane/O₂/Neo/Atr:

Any adverse event: 6

Nausea: 2

Vomiting: 2

Dizziness: 1

Bradycardia: 0

Tachycardia: 1

Hypertension: 0
Airway obstruction: 0
Rash: 0
Chills: 1

There were no serious adverse events reported.

The most common adverse events were nausea, vomiting and hypertension. There were no clinically meaningful differences between the treatment groups.

22. Conclusion (evaluation)

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 16, 2024 18:53 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

(Name)

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 № 55

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина				
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія				
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія				
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняння анестетичних ефектів десфлурану та ізофлурану на антагонізм нервово-м'язової блокади, спричиненої атракурієм I-653-22 IND #32,363				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III				
7. Період проведення клінічного випробування	З вересня 1991 року до березня 1993 року				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 80 пацієнтів Включено в дослідження: 52 пацієнти Проаналізовано щодо ефективності: 51 пацієнт Проаналізовано щодо безпеки: 52 пацієнти				



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРС Н. В.**

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити вплив десфлурану порівняно з ізофлураном на антагонізм нервово-м'язової блокади, спричиненої атракурієм. Визначити також, чи буде швидке виведення десфлурану з організму сприяти усуненню нервово-м'язової блокади з введенням або без введення препарату для зняття нервово-м'язової блокади.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване відкрите контрольоване дослідження у паралельних групах
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти, яким проводять загальну анестезію при планових хірургічних втручаннях (за винятком операцій на грудній клітці або черевній порожнині). • Фізикальний статус I, II або III за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) • Вік: 18–75 років включно. • Стать: чоловіки; або жінки, які відповідають наступним критеріям: жінки, які хірургічно стерильні або перебувають у постменопаузі протягом одного року, або жінки, які застосовували схвалений FDA метод контрацепції протягом останніх 30 днів і погоджуються продовжувати цю практику протягом даного клінічного дослідження, і у жінки була нормальна менструація протягом останніх 28 днів, а також тест на вагітність з визначенням ХГЧ у сечі є негативним (чутливість 50 МО/л) протягом 24 годин до операції. • Пацієнти надавали письмову інформовану згоду після того, як їм повністю пояснено характер дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: десфлуран (I-653)</p> <p>Доза: пацієнти отримували мідазолам 0,05 мг/кг внутрішньовенно та фентаніл до 5 мкг/кг внутрішньовенно, перед індукцією. Тіопентал (до 10 мг/кг) вводили в дозі, достатній для того, щоб викликати втрату корисальності рефлексу.</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КИНАУРІС Н.В.**

	<p>Пацієнти отримували 1–3 МАК (наприкінці видиху, 6–22 %) десфлурану і 100 % O₂ через маску до інтубації. Пацієнти були інтубовані без застосування міорелаксантів. Після індукції пацієнти для підтримання отримували десфлуран/100 % O₂ (наприкінці видиху, 7,5–9,0 %).</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційно</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: ізофлуран</p> <p>Доза: пацієнти отримували мідазолам 0,05 мг/кг внутрішньовенно та фентаніл до 5 мкг/кг внутрішньовенно, перед індукцією. Тіопентал (до 10 мг/кг) вводили в дозі, достатній для того, щоб викликати втрату корнеального рефлексу. Пацієнти отримували 1–3 МАК (наприкінці видиху, 1,0–4,0 %) ізофлурану і 100 % O₂ через маску до інтубації. Пацієнти були інтубовані без застосування міорелаксантів. Після індукції пацієнти для підтримання отримували ізофлуран/100 % O₂ (наприкінці видиху, 1,25–1,6 %).</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційно</p>
15. Супутня терапія	<p>Не було жодних обмежень щодо застосування інших лікарських препаратів до, протягом або після операції. Усі застосовані супутні препарати було необхідно зареєструвати в медичній картці пацієнта.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Час до відновлення від нервово-м'язової блокади, час до прокидання після наркозу, час до реакції на команди.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Показники гемодинаміки і дихання, небажані явища (НЯ) і лабораторні показники.</p>
18. Статистичні методи	<p>Були узагальнені демографічні дані, включаючи вік, расу, стать, статус за шкалою АТА, зріст.</p> <p>Ефективність: параметри, що стосуються ефективності, були</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗЕЛЕНІМ З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРСЬКА Н.В.

представлені у вигляді списків даних.

Безпека: небажані явища були викладені за системами організму та патофізіологічною ієрархією з використанням кодових символів із тезауруса термінів побічних реакцій (COSTART), розробленого Управлінням з контролю за продуктами й ліками США (FDA). Усі проліковані пацієнти були включені в оцінку безпеки. Представлені небажані явища і відповідні частоти перераховані як за системами організму, так і за термінами COSTART.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Десфлуран/О₂:

Середній вік (років): 38,1
Середня маса тіла (кг): 71,9
Стать (чоловіки/жінки): 12/1
Статус АТА (I/II): 10/3
Етнічне походження
(негроїди/європеїди/гаїтянського походження/східного походження/іспанського походження): 1/12/0/0/0

Десфлуран/О₂/Neo/Atr:

Середній вік (років): 35,8
Середня маса тіла (кг): 78,1
Стать (чоловіки/жінки): 13/0
Статус АТА (I/II): 8/5
Етнічне походження
(негроїди/європеїди/гаїтянського походження/східного походження/іспанського походження): 0/11/0/2/0

Ізофлуран/О₂:

Середній вік (років): 36,8
Середня маса тіла (кг): 82,7
Стать (чоловіки/жінки): 13/0
Статус АТА (I/II): 9/4
Етнічне походження
(негроїди/європеїди/гаїтянського походження/східного походження/іспанського походження): 1/11/1/0/0

Ізофлуран/О₂/Neo/Atr:

Середній вік (років): 38,2
Середня маса тіла (кг): 86,9
Стать (чоловіки/жінки): 13/0
Статус АТА (I/II): 10/3

Етнічне походження
(негроїди/європеїди/гаїтянського



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРСЬ Н.В.**

	походження/східного походження/ іспанського походження): 0/12/0/0/1
20. Результати ефективності	<p>Десфлуран/O₂: Час до: відкриття очей: $33,8 \pm 15,9$ (12–60) стискання пальців: $39,1 \pm 17,7$ (16–70) називання дати народження: $43,4 \pm 18,3$ (16–70) придатність до виписки: 177 ± 97 (69–395)</p> <p>Десфлуран/O₂/Neo/Atr: Час до: відкриття очей: $31,0 \pm 17,8$ (14–71) стискання пальців: $39,1 \pm 17,0$ (14–72) називання дати народження: $41,4 \pm 17,7$ (17–74) придатність до виписки: 152 ± 60 (82–241)</p> <p>Ізофлуран/O₂: Час до: відкриття очей: $39,1 \pm 15$ (20–68) стискання пальців: $43,7 \pm 16,2$ (22–69) називання дати народження: $49 \pm 16,1$ (26–77) придатність до виписки: 182 ± 122 (76–529)</p> <p>Ізофлуран/O₂/Neo/Atr: Час до: відкриття очей: $24,3 \pm 11,2$ (9–45) стискання пальців: $27,8 \pm 12,4$ (8–47) називання дати народження: $32,6 \pm 12,0$ (10–49) придатність до виписки: 166 ± 89 (27–342)</p>
21. Результати безпеки	<p>Десфлуран/O₂: Будь-яке небажане явище: 4 Нудота: 2 Блювання: 2 Запаморочення: 1 Брадикардія: 1 Тахікардія: 0 Гіпертензія: 1 Обструкція дихальних шляхів: 0 Висип: 1 Озноб: 0</p> <p>Десфлуран/O₂/Neo/Atr:</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

Будь-яке небажане явище: 5
 Нудота: 3
 Блювання: 1
 Запаморочення: 1
 Брадикардія: 0
 Тахікардія: 0
 Гіпертензія: 1
 Обструкція дихальних шляхів: 1
 Висип: 0
 Озноб: 0

Ізофлуран/O₂ :

Будь-яке небажане явище: 3
 Нудота: 1
 Блювання: 2
 Запаморочення: 0
 Брадикардія: 0
 Тахікардія: 0
 Гіпертензія: 1
 Обструкція дихальних шляхів: 0
 Висип: 0
 Озноб: 0

Ізофлуран/O₂/Neo/Atr:

Будь-яке небажане явище: 6
 Нудота: 2
 Блювання: 2
 Запаморочення: 1
 Брадикардія: 0
 Тахікардія: 1
 Гіпертензія: 0
 Обструкція дихальних шляхів: 0
 Висип: 0
 Озноб: 1

Повідомлень про серйозні небажані явища не надходило.

22. Висновок (заключення)

Найчастішими небажаними явищами були нудота, блювання і артеріальна гіпертензія. Клінічно значущих відмінностей між групами лікування виявлено не було.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Підпис: Джессіка Сватек

Електронний підпис: Джессіка Сватек
 Підстава: Я затверджую цей документ
 Дата: 18.01.2024 18:53 CST

E-mail: jessica_svatek@baxter.com (підпис)



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
 ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
 ДОСТОВІРНІСТЬ
 ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЄ
 КІНАУРСЬКА Н.В.**

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products, submitted for state registration (re-registration), as well as expert review of material for changes to registration materials during the validity of the registration certificate (art. 4, section IV)

Clinical research report No 56

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid
2. The applicant	Baxter SA, Belgium
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium
4. the undertaken study:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	The Ability of Inhalation Anesthetics to Control the Hemodynamic Responses to Surgical Stimulation I-653-23
6. Phase of clinical research	Phase III
7. Time frame of clinical research	15 Jan 1992 – 5 Aug 1992
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: 60 subjects Randomized: 60 subjects Treated: 60 subjects Analyzed for Efficacy: 60 subjects Analyzed for Safety: 60 subjects
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To evaluate the safety and effectiveness of desflurane compared to isoflurane in subjects

11. Clinical research design

undergoing elective major intra-abdominal or orthopedic surgery.

Randomized, open-label, active-controlled

12. Main inclusion criteria

- Patients undergoing general anesthesia for elective major intra-abdominal and orthopedic procedures (with the exception of major vascular surgery, thoracic surgery, or surgical procedures requiring elective deliberate hypotension to reduce surgical bleeding or enhance surgical exposure)
- ASA physical status I, II or III.
- Age: 18-80 years, inclusive.
- Sex: men; or women who fulfill the following criteria: Women who are surgically sterile or one year postmenopausal OR if female, and of childbearing potential, the patient must be using a FDA approved method of contraception for 28 days prior to study entry, and have had a menstrual period within 28 days prior to study entry and have a negative B-subunit HCG pregnancy test.
- Patients giving written informed consent after the nature of the study has been fully explained.

13. Test medicinal product, method of administration, efficiency

Name of drug product: Desflurane (I-653)

Dose: Subjects received thiopental or thiamylal (up to 5 mg/kg IV) in sufficient dose to induce loss of eyelash reflex. During anesthesia induction, subjects received up to 3 MAC (end-tidal 18.0-21.75%) desflurane/100% oxygen (O₂) by mask until intubation. Following induction, subjects were maintained with an end-tidal concentration of up to 1 MAC desflurane/O₂. End-tidal concentrations were measured and reductions or increases of desflurane were administered in accordance with the protocol for maintenance of anesthesia, and increases/decreases in blood pressure or heart rate.

Mode of administration: Inhalation

14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency

Name of drug product: Isoflurane

Dose: Subjects received thiopental or thiamylal (up to 5 mg/kg IV) in sufficient dose to induce loss of eyelash reflex. During anesthesia induction, subjects received up to 3 MAC (end-tidal 3.15-3.84%) isoflurane/100% O₂ by mask until intubation. Following induction, subjects were maintained with an end-tidal concentration of up to 1 MAC isoflurane/O₂. End-tidal concentrations were measured and reductions or increases of isoflurane were administered in accordance with the protocol for maintenance of anesthesia, and increases/decreases in blood pressure or heart rate (HR).

Mode of administration: Inhalation

15. Concomitant therapy

There were no restrictions on the peri-operative or postoperative medications. All concomitant medications given were recorded on the appropriate case report form.

16. Efficacy evaluation criteria

Somatic, sympathetic, and hemodynamic responses to surgical stimulation.

17. Safety assessment criteria

Hemodynamic and respiratory variables, laboratory parameters, and incidence of adverse events (AEs).

18. Statistical methods

The demographic data, including age, race, sex, ASA status, height, and weight were summarized. Duration of exposure to inhalation agents was also summarized.

Efficacy: All treated subjects were included in the assessment of efficacy. Significant parameters related to efficacy were tabulated and summarized without statistical tests. Efficacy endpoints included assessments of subject response to inhalation agents during surgery and subject emergence from anesthesia post-surgery. Descriptive statistics were calculated for hemodynamic and respiratory parameters (diastolic and systolic blood pressure [DBP, SBP], HR, oxygen saturation [SaO₂], end-tidal carbon dioxide (CO₂), and temperature); intra-operative variables (end-tidal concentrations [mean

and peak], and, fentanyl administration, and anesthesia emergence parameters (duration from cessation of inhalation to eye opening and to the time the subject was able to respond to commands (e.g., squeeze my finger, tell me your name, and tell me your date of birth, and duration from recovery room arrival to subject fitness for discharge). Intra-operative recall and subject experiencing their first episode of light anesthesia and hemodynamic responses which required treatment and/or any counteractive measures was also assessed. Hemodynamic and respiratory parameters were summarized during pre-induction, induction, and post-incision study phases. The within-subject mean, peak, and minimum value during the induction and post-incision phases were summarized by treatment group using statistics (e.g., the mean, SD, percentiles, minimum, and maximum). Durations were summarized using median, mean, SD, minimum, and maximum. Number and percent were used to summarize dichotomous variables (e.g., subjects requiring fentanyl).

Safety: Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). All treated subjects were included in the assessment of safety. Adverse events are also sorted into categories of severe AE, an AE which was at least remotely related to study medication, an AE which led to discontinuation from the study, and AE resulting in death. All reported AEs were summarized by system organ class (SOC), preferred term, and treatment group. Summaries included the number and percentage of subjects reporting the event. All AEs were listed and specific listings were also produced for significant AEs (e.g., severe AEs).

19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)

Desflurane:

Sex (male/female): 12/18

Mean age (yrs): 45.9

Race

(Caucasian/Black/Hispanic/Asian/Other):

17/13/0/0/0

ASA Status (I/II/III): 6/24/0

Mean height (cm): 168.9

Mean weight (kg): 78.6

Isoflurane:

Sex (male/female): 9/21

Mean age (yrs): 45.8

Race

(Caucasian/Black/Hispanic/Asian/Other):

13/16/0/1/0

ASA Status (I/II/III): 8/20/2

Mean height (cm): 165.5

Mean weight (kg): 73.5

20. Efficiency results

In the desflurane group, mean SBP decreased from 127.0 mmHg at baseline to 115.0 mmHg at induction (average), which was a mean of 8.4% below baseline. At post-incision (average), values increased to a mean of 126.0 mmHg (mean of 0.5% below baseline). In the isoflurane group, mean SBP decreased from 129.0 mmHg at baseline to 123.7 mmHg at induction (average), which was a mean of 3.2% below baseline. At post-incision (average), values increased to a mean of 136.3 mmHg (mean of 6.7% above baseline). In the desflurane group, mean DBP decreased from 76.6 mmHg at baseline to 66.1 mmHg at induction (average), which was a mean of 11.5% below baseline. At post-incision (average), values increased to a mean of 70.4 mmHg (mean of 7.3% below baseline). In the isoflurane group, mean DBP decreased from 78.8 mmHg at baseline to 73.5 mmHg at induction (average), which was a mean of 5.6% below baseline. At post-incision (average), values increased to a mean of 79.5 mmHg (mean of 1.7% above baseline). In the desflurane group, mean HR increased from 77.2 bpm at baseline to 84.6 bpm at induction (average), which was 10.6% above baseline. At post-incision (average), values increased to a mean of 84.9 bpm (11.8% above baseline). In the isoflurane group, mean HR increased from 78.1 bpm at baseline to 86.9 bpm at induction (average), which was 12.8% above baseline. At post-incision (average), values decreased to a mean of 83.1 bpm (8.2% above baseline). In the desflurane group, mean O₂ saturation increased from 97.6% at baseline to 99.1% at induction (average). At post-incision (average), values increased to a mean of 99.2%. In the isoflurane group, mean O₂ saturation increased from 98.0% at

baseline to 99.4% at induction (average). At post-incision (average), values increased to a mean of 99.5%. In the desflurane group, mean body temperature decreased from 35.95°C at baseline to 35.78°C at induction (average), which was 0.09% below baseline. At post-incision (average), values increased to a mean of 36.00°C (0.82% above baseline). In the isoflurane group, mean body temperature decreased from 36.49°C at baseline to 36.08°C at induction (average), which was 1.13% below baseline. At post-incision (average), values increased to a mean of 36.10°C (1.07% below baseline). The mean end-tidal CO₂ was 33.06% and 31.95% for the desflurane and isoflurane groups, respectively, at induction (average). The mean end-tidal CO₂ was 35.87% and 34.88% for the desflurane and isoflurane groups, respectively, at post-incision (average). The mean inspired concentration was 4.63% and 0.89% for the desflurane and isoflurane groups, respectively, at induction (average). The mean inspired concentration was 5.05% and 0.97% for the desflurane and isoflurane groups, respectively, at post-incision (average). A total of 26 (86.7%) subjects in both treatment groups experienced an episode of light anesthesia or hemodynamic instability requiring treatment. The protocol defined these episodes as follows: Light anesthesia: movement, swallowing, tearing or salivation; Hypertension: SBP \geq 20 % above baseline; Tachycardia: heart rate \geq 20 % above baseline; Hypotension: SBP \geq 30 % below baseline, or BP lower than 100 mmHg/60 mmHg; Bradycardia: heart rate < 40 bpm, or low enough to cause hemodynamic compromise Twenty-three (76.7%) subjects in the desflurane group and 26 (86.7%) subjects in the isoflurane group experienced light anesthesia, hypertension or tachycardia requiring treatment. In all cases, the subject's end-tidal concentration of inhalation agent was increased to treat the first occurrence. In 3 (10.0%) desflurane subjects and 7 (23.3%) isoflurane subjects, additional medication was also required to treat the episode. Hypotension requiring treatment was observed in 3 (10.0%) desflurane subjects and no isoflurane subjects. The first episode was not resolved by either changing the

position of the subject or by infusion of fluids. In all 3 affected subjects, the end-tidal concentration of desflurane was decreased to treat the first occurrence. In 1 subject, medication was also required to treat the hypotension. No subject from either treatment group experienced bradycardia requiring treatment. The means of the average and peak intra-operative end-tidal concentrations for the desflurane group were 4.07% and 8.49%, respectively. Means of the average and peak intra-operative end-tidal concentrations for the isoflurane group were 0.65% and 1.31%, respectively. A total of 19 (63.3%) subjects in the desflurane group and 26 (86.7%) subjects in the isoflurane group received fentanyl intra-operatively for maintenance of anesthesia and increases in BP or HR. The median duration from cessation of inhalation agent to eye opening was 4.0 minutes in the desflurane group and 4.5 minutes in the isoflurane group. The median duration in minutes until the subjects were able to respond to commands, e.g., squeeze my finger, tell me your name, and tell me your date of birth, were 5.0, 6.0, and 6.0, respectively, in the desflurane group; and 5.0, 10.0, and 10.5, respectively, in the isoflurane group. The median duration from recovery room arrival to subject fitness for discharge was 12.0 minutes in desflurane group and 13.5 minutes in the isoflurane group. No subject in either treatment group reported intra-operative recall.

21. Safety results

- Reported AEs by preferred term in order of frequency were vomiting (2 [6.7%] subjects, desflurane; 9 [30.0%] subjects, isoflurane), nausea (5 [16.7%] subjects, desflurane; 5 [16.7%] subjects, isoflurane), pyrexia (3 [10.0%] subjects, desflurane; 2 [6.7%] subjects, isoflurane), supraventricular tachycardia (1 [3.3%] subject, desflurane; 0 [0.0%] subjects, isoflurane), and renal failure (1 [3.3%] subject, desflurane; 0 [0.0%] subjects, isoflurane).
- One subject (3.3%, desflurane) experienced a severe AE (renal failure) considered remotely related to study drug.

- A total of 11 (36.7%) subjects in the desflurane group and 15 (50.0%) subjects in the isoflurane group experienced an AE that was reported to be related (remotely, possibly, or probably) to study drug.
- No subject in either treatment group experienced an AE that led to discontinuation of study drug.
- No subject died in the study.

22. Conclusion (evaluation)

The efficacy data were consistent with the current efficacy labeling of desflurane. Treatment with desflurane was safe and well tolerated in subjects undergoing elective major intra-abdominal or orthopedic surgery. Safety data collected in this study are consistent with the current safety labeling of desflurane, and did not identify any new safety signals or patterns.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 18:53 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

(Name)

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 № 56

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина				
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія				
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія				
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Здатність інгаляційних анестетиків контролювати гемодинамічні реакції на хірургічну стимуляцію I-653-23				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III				
7. Період проведення клінічного випробування	З 15 січня 1992 року до 5 серпня 1992 року				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 60 пацієнтів Рандомізовано: 60 пацієнтів Проліковано: 60 пацієнтів Проаналізовано щодо ефективності: 60 пацієнтів				



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРСЬ Н.В.**

	Проаналізовано щодо безпеки: 60 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку та ефективність десфлурану порівняно з ізофлураном у пацієнтів, яким проводять планову велику внутрішньочеревну або ортопедичну операцію.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване відкрите з активним контролем
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти, які отримують загальну анестезію при планових великих внутрішньочеревних і ортопедичних процедурах (за винятком великих судинних операцій, торакальної хірургії або хірургічних втручань, що вимагають планової штучної гіпотензії для зменшення хірургічного кровотечі або полегшення хірургічного доступу). • Фізикальний статус I, II або III за шкалою Американського товариства анестезіологів (ATA). • Вік: 18–80 років включно. • Стать: чоловіки; або жінки, які відповідають наступним критеріям: жінки, які хірургічно стерильні або перебувають у постменопаузі протягом одного року, або, у разі жінок з репродуктивним потенціалом, пацієнтка повинна використовувати схвалений FDA метод контрацепції протягом 28 днів до початку дослідження, і у неї була менструація протягом 28 днів до включення в дослідження, а також тест на вагітність з визначенням В-субодиниці ХГЧ є негативним. • Пацієнти надавали письмову інформовану згоду після того, як їм повністю пояснено характер дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Назва лікарського засобу: десфлуран (I-653)



Доза: пацієнти отримували тіопентал або тіамідал (до 5 мг/кг внутрішньовенно) в дозі, достатній для того, щоб викликати втрагу корнеального рефлексу. Під час

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗІ СТАНУ З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧЕНО
КІНАУРС Н.В.

	<p>індукції анестезії пацієнти отримували до 3 МАК (18,0–21,75 % наприкінці видиху) десфлурану/100 % кисень (O₂) через маску до інтубації. Після індукції у пацієнтів підтримували концентрацію десфлурану наприкінці видиху до 1 МАК/O₂. Вимірювали концентрації наприкінці видиху і проводили зниження або збільшення дози десфлурану відповідно до протоколу підтримуючої анестезії, враховуючи підвищення/зниження артеріального тиску або частоти серцевих скорочень.</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційно</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Назва лікарського засобу: ізофлуран</p> <p>Доза: пацієнти отримували тіопентал або тіамілал (до 5 мг/кг внутрішньовенно) в дозі, достатній для того, щоб викликати втрату корнеального рефлексу. Під час індукції анестезії пацієнти отримували до 3 МАК (3,15–3,84 % наприкінці видиху) ізофлурану/100 % O₂ через маску до інтубації. Після індукції у пацієнтів підтримували концентрацію ізофлурану наприкінці видиху до 1 МАК/O₂. Вимірювали концентрації наприкінці видиху і проводили зниження або збільшення дози ізофлурану відповідно до протоколу підтримуючої анестезії, враховуючи підвищення/зниження артеріального тиску або частоти серцевих скорочень.</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційно</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не було жодних обмежень щодо застосування інших лікарських препаратів до, протягом або після операції. Усі застосовані супутні препарати було необхідно зареєструвати в медичній картці пацієнта.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Соматичні, симпатичні та гемодинамічні реакції на хірургічну стимуляцію.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Показники гемодинаміки і дихання, лабораторні показники і частота небажаних явищ (НЯ).</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗАЯВНОЮ З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.**

18. Статистичні методи

Були узагальнені демографічні дані, включаючи вік, расу, стать, статус за шкалою АТА, зріст і масу тіла. Також була підсумована тривалість експозиції інгаляційних засобів.

Ефективність: усі проліковані пацієнти були включені в оцінку ефективності. Значущі параметри, пов'язані з ефективністю, були зведені в таблицю та узагальнені без статистичних тестів. Кінцеві точки ефективності включали оцінку реакції пацієнта на інгаляційні препарати під час операції та вихід пацієнта з наркозу після операції. Були розраховані описові статистичні дані для гемодинамічних і респіраторних параметрів (діастолічний і систолічний артеріальний тиск [ДАТ, САТ], ЧСС, насичення киснем [SaO₂], діоксид вуглецю (CO₂) наприкінці видиху і температура); інтраопераційних змінних (концентрації наприкінці видиху [середня і пікова], введення фентанілу) і параметрів виходу з наркозу (тривалість періоду від припинення інгаляції до відкриття очей і до часу, коли пацієнт зміг реагувати на команди (наприклад, стиснути палець, повідомити дату свого народження), а також тривалість від надходження в післяопераційну палату до готовності пацієнта до виписки). Також оцінювали частоту пробудження під час оперативного втручання, стан пацієнта з першим епізодом легкої анестезії, а також гемодинамічні реакції, які потребували лікування та/або будь-яких коригувальних заходів. Гемодинамічні та респіраторні параметри були узагальнені на етапах дослідження до індукції, під час індукції та після розрізу.

Внутрішньоіндивідуальні середні, пікові та мінімальні значення під час індукції та після розрізу були підсумовані за групами лікування за допомогою статистичних даних (наприклад, середнє значення, СВ, процентилі, мінімум та максимум).

Тривалість підсумовували за допомогою медіани, середнього значення, СВ, мінімуму та максимуму. Число і відсоток були використані для підсумовування дихотомічних змінних (наприклад, пацієнтів, які потребують введення



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
К. НАУРІС Н.В.

	<p>фентанілу).</p> <p>Безпека: небажані явища були заковдані з використанням Медичного словника регуляторної діяльності (MedDRA). Усі проліковані пацієнти були включені в оцінку безпеки. Небажані явища (НЯ) також були розподілені за такими категоріями: тяжкі НЯ, НЯ які принаймні віддалено пов'язані з досліджуванним препаратом, НЯ, які призводили до припинення участі у дослідженні, і НЯ, що призводили до летального випадку. Усі зареєстровані НЯ були узагальнені за класом систем органів, терміном переважного використання і групою лікування. Зведені дані включали кількість та відсоток пацієнтів з небажаним явищем. Були перераховані всі НЯ, а також були підготовлені окремі списки для значущих НЯ (наприклад, тяжких НЯ).</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Десфлуран: Стать (чоловіки/жінки): 12/18 Середній вік (років): 45,9 Етнічне походження (європеоїди/негроїди/ іспанського походження/монголоїди/інші): 17/13/0/0/0 Статус АТА (I/II/III): 6/24/0 Середній зріст (см): 168,9 Середня маса тіла (кг): 78,6</p> <p>Ізофлуран: Стать (чоловіки/жінки): 9/21 Середній вік (років): 45,8 Етнічне походження (європеоїди/негроїди/ іспанського походження/монголоїди/інші): 13/16/0/1/0 Статус АТА (I/II/III): 8/20/2 Середній зріст (см): 165,5 Середня маса тіла (кг): 73,5</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У групі десфлурану середній систолічний артеріальний тиск (САТ) знизився зі 127,0 мм рт.ст. на вихідному рівні до 115,0 мм рт.ст. під час індукції (середнє значення), що було в середньому на 8,4 % нижче вихідного рівня. Після розрізу значення збільшилися в середньому до 126,0 мм рт.ст. (у середньому на 0,5 % нижче вихідного рівня). У групі</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
З ТАКІМ ЗОБ'ЯВЛЕННЯМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРС Н.В.**

ізофлурану середній систолічний артеріальний тиск (САТ) знизився зі 129,0 мм рт.ст. на вихідному рівні до 123,7 мм рт.ст. під час індукції (середнє значення), що було в середньому на 3,2 % нижче вихідного рівня. Після розрізу значення збільшилися в середньому до 136,3 мм рт.ст. (у середньому на 6,7 % вище вихідного рівня). У групі десфлурану середній діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) знизився з 76,6 мм рт.ст. на вихідному рівні до 66,1 мм рт.ст. під час індукції (середнє значення), що було в середньому на 11,5 % нижче вихідного рівня. Після розрізу значення збільшилися в середньому до 70,4 мм рт.ст. (у середньому на 7,3 % нижче вихідного рівня). У групі ізофлурану середній діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) знизився з 78,8 мм рт.ст. на вихідному рівні до 73,5 мм рт.ст. під час індукції (середнє значення), що було в середньому на 5,6 % нижче вихідного рівня. Після розрізу значення збільшилися в середньому до 79,5 мм рт.ст. (у середньому на 1,7% вище вихідного рівня). У групі десфлурану середнє значення ЧСС збільшилося з 77,2 удару на хвилину на вихідному рівні до 84,6 удару на хвилину під час індукції (середнє значення), що було на 10,6 % вище вихідного рівня. Після розрізу значення збільшилися в середньому до 84,9 удару на хвилину (на 11,8 % вище вихідного рівня). У групі ізофлурану середнє значення ЧСС збільшилося з 78,1 удару на хвилину на вихідному рівні до 86,9 удару на хвилину під час індукції (середнє значення), що було на 12,8 % вище вихідного рівня. Після розрізу значення знизилися в середньому до 83,1 удару на хвилину (на 8,2 % вище вихідного рівня). У групі десфлурану середнє насичення O₂ збільшилося з 97,6 % на вихідному рівні до 99,1 % під час індукції (середнє значення). Після розрізу значення збільшилися в середньому до 99,2 %. У групі ізофлурану середнє насичення O₂ збільшилося з 98,0 % на вихідному рівні до 99,4 % під час індукції (середнє значення). Після розрізу значення збільшилися в середньому до 99,4 %.



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.**

середньому до 99,5 %. У групі десфлурану середня температура тіла знизилася з 35,95 °С на вихідному рівні до 35,78 °С під час індукції (в середньому), що було на 0,09 % нижче вихідного рівня. Після розрізу значення збільшилися в середньому до 36,00 °С (на 0,82 % вище вихідного рівня). У групі ізофлурану середня температура тіла знизилася з 36,49 °С на вихідному рівні до 36,08 °С під час індукції (в середньому), що було на 1,13 % нижче вихідного рівня. Після розрізу значення збільшилися в середньому до 36,10 °С (на 1,07 % нижче вихідного рівня). Середня концентрація CO₂ наприкінці видиху дорівнювала 33,06 % та 31,95 % для груп десфлурану та ізофлурану відповідно під час індукції (середнє значення). Середня концентрація CO₂ наприкінці видиху дорівнювала 35,87 % та 34,88 % для груп десфлурану та ізофлурану відповідно після розрізу (середнє значення). Середня концентрація на вдиху становила 4,63 % та 0,89 % для груп десфлурану та ізофлурану відповідно під час індукції (середнє значення). Середня концентрація на вдиху становила 5,05 % та 0,97% для груп десфлурану та ізофлурану відповідно після розрізу (середнє значення). Загалом у 26 (86,7 %) пацієнтів в обох групах лікування спостерігався епізод легкої анестезії або гемодинамічної нестабільності, що потребувало лікування. Протокол визначав ці епізоди наступним чином: легка анестезія: рух, ковтання, слюзотеча або слинотеча; артеріальна гіпертензія: САТ \geq 20 % вище вихідного рівня; тахікардія: частота серцевих скорочень \geq 20 % вище вихідного рівня; артеріальна гіпотензія: САТ \geq 30 % нижче вихідного рівня, або АТ нижче 100 мм рт.ст./60 мм рт.ст.; брадикардія: частота серцевих скорочень < 40 ударів на хвилину, або досить низька, щоб викликати порушення гемодинаміки. У двадцяти трьох (76,7 %) пацієнтів в групі десфлурану і у 26 (86,7 %) пацієнтів в групі ізофлурану спостерігалися легка анестезія,

артеріальна гіпертензія або тахікардія, що потребували лікування. У всіх випадках концентрація інгаляційного азоту становила



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГЛЯНУ З ОРИГІНАЛОМ
ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ КОД
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІАЧУВ
КІНАХУРІС Н.В.**

наприкінці видиху збільшувалася для лікування першого епізоду. 3 (10,0 %) пацієнти, які отримували десфлуран, і 7 (23,3 %) пацієнтів, які отримували ізофлуран, також потребували додаткового медикаментозного лікування епізоду. Артеріальна гіпотензія, яка потребувала лікування, спостерігалася у 3 (10,0 %) пацієнтів, які отримували десфлуран, а у жодного пацієнта, який отримував ізофлуран, не спостерігалася. Перший епізод не був усунений ні зміною положення пацієнта, ні інфузією рідин. У всіх 3 таких пацієнтів кінцева концентрація десфлурану була знижена для лікування першого епізоду. 1 пацієнт також потребував медикаментозного лікування артеріальної гіпотензії. У жодного пацієнта з обох груп лікування не спостерігалось брадикардії, що вимагала лікування. Усереднені значення середньої та пікової концентрації наприкінці видиху протягом операції для групи десфлурану становили 4,07 % і 8,49 % відповідно. Усереднені значення середньої та пікової концентрації наприкінці видиху протягом операції для групи ізофлурану становили 0,65 % та 1,31 % відповідно. Загалом 19 (63,3 %) пацієнтів у групі десфлурану та 26 (86,7 %) пацієнтів у групі ізофлурану отримували фентаніл під час операції для підтримки анестезії та підвищення АТ або ЧСС. Медіана тривалості періоду від припинення інгаляції препарату до відкриття очей дорівнювала 4 хвилини у групі десфлурану та 4,5 хвилини у групі ізофлурану. Медіана тривалості періоду у хвилинах до того моменту, коли пацієнти починали реагувати на команди, наприклад, «стиснути мій палець», «сказати своє ім'я» та «назвати дату свого народження», становила 5,0, 6,0 та 6,0 відповідно у групі десфлурану; і 5,0, 10,0 та 10,5 відповідно у групі ізофлурану. Медіана тривалості періоду від надходження в післяопераційну палату до готовності пацієнта до виписки становила 12 хвилин у групі десфлурану та 13,5 хвилин у групі ізофлурану. У жодного пацієнта в усіх групах лікування не



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЄ
КІНАУРСЬКА Н.В.**

	спостерігалось пробудження під час оперативного втручання.
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Повідомлялося про наступні НЯ відповідно до терміну переважного використання в порядку частоти: блювання (2 [6,7 %] пацієнтів, десфлуран; 9 [30,0 %] пацієнтів, ізофлуран), нудота (5 [16,7 %] пацієнтів, десфлуран; 5 [16,7 %] пацієнтів, ізофлуран), пірексія (3 [10,0 %] пацієнтів, десфлуран; 2 [6,7 %] пацієнтів, ізофлуран), надшлуночкова тахікардія (1 [3,3 %] пацієнтів, десфлуран; 0 [0,0 %] пацієнтів, ізофлуран) та ниркова недостатність (1 [3,3 %] пацієнтів, десфлуран; 0 [0,0 %] пацієнтів, ізофлуран). • У одного пацієнта (3,3%, десфлуран) розвинулося тяжке НЯ (ниркова недостатність), що вважалось віддалено пов'язаним з досліджуваним препаратом. • Загалом у 11 (36,7 %) пацієнтів у групі десфлурану та у 15 (50,0 %) пацієнтів у групі ізофлурану спостерігалось НЯ, пов'язане (віддалено, можливо або ймовірно) з досліджуваним препаратом. • У жодного пацієнта в усіх групах лікування не було НЯ, яке призвело би до припинення застосування досліджуваного препарату. • Не було жодного летального випадку в ході дослідження.
22. Висновок (заключення)	<p>Дані з ефективності відповідають поточній інформації з ефективності, наведеній у маркуванні десфлурану. Застосування десфлурану було безпечним і добре переносилося пацієнтами, яким проводили планову велику внутрішньочеревну або ортопедичну операцію. Дані з безпеки, отримані в ході цього дослідження, відповідають поточній інформації з безпеки, наведеній у маркуванні десфлурану, і не свідчать про жодні нові сигнали або паттерни щодо безпеки.</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІАНЬ З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.**

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Підпис: Джессіка Сватек

Електронний підпис: Джессіка Сватек
Підстава: Я затверджую цей документ
Дата: 18.01.2024 18:53 CST

E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)

_____ (П. І. Б.)



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
Кінауріс Н.В.

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products, submitted for state registration (re-registration), as well as expert review of material for changes to registration materials during the validity of the registration certificate (art. 4, section IV)

Clinical research report No 57

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid
2. The applicant	Baxter SA, Belgium
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium
4. the undertaken study:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	The Minimum Alveolar Concentration (MAC) of Desflurane in Oxygen (O ₂) in Elderly Patients I-653-24
6. Phase of clinical research	Phase I
7. Time frame of clinical research	10 Dec 1991 – 23 May 1992
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: A sufficient number of subjects in order to produce 6 crossover pairs (i.e., protocol-defined pairs of subjects needed for MAC determination) per treatment group. Randomized: 39 subjects Treated: 39 subjects Analyzed for Efficacy: 39 subjects Analyzed for Safety: 39 subjects

10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To evaluate the MAC, the safety and effectiveness of desflurane/O ₂ in elderly subjects undergoing elective intra-abdominal, urologic, orthopedic, plastic, ear-nose-throat or gynecologic surgery.
11. Clinical research design	Randomized, single center, open-label, non-controlled
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Patients undergoing general surgical, major orthopedic, ENT, plastic, gynecologic, and open urologic procedures requiring a surgical incision. • ASA Status I, II or III. • Age: 65 years or older. • Sex: Male or Female. • Patients giving written informed consent after the nature of the study has been fully explained.
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	<p>Name of drug product: Desflurane (I-653)</p> <p>Dose: Subjects received an end-tidal concentration of 3.0-3.6% desflurane/O₂ (desflurane in combination with 4 L/min O₂ and 6 L/min N₂O) or end-tidal concentration of 3.0-3.5% desflurane/O₂ with 10 L/min of oxygen. Following induction, subjects were maintained with desflurane/O₂ or desflurane 50-60% N₂O. End-tidal concentrations were measured and reductions or increases of desflurane were administered in accordance with the protocol for maintenance of anesthesia, including increases/decreases in blood pressure (BP) or heart rate (HR).</p> <p>Mode of administration: Inhalation</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	None
15. Concomitant therapy	There are no restrictions on other intra-operative or post-operative medications. All concomitant medications were recorded on the appropriate case report form.
16. Efficacy evaluation criteria	Anesthesia maintenance, hemodynamics, emergence, and recovery variables

17. Safety assessment criteria

Adverse events (AEs), respiratory, and laboratory parameters

18. Statistical methods

The demographic data, including age, race, sex, ASA status, height, and weight were summarized. Duration of exposure to inhalation agents was also summarized.

Efficacy: All treated subjects were included in the assessment of efficacy. Significant parameters related to efficacy were tabulated and summarized without statistical tests. Efficacy endpoints included assessments of subject response to inhalation agents during surgery and subject emergence from anesthesia post-surgery.

Safety: Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). All treated subjects were included in the assessment of safety. AEs were sorted into categories of severe AE, an AE which was at least remotely related to study medication, an AE which led to discontinuation from the study, and AE resulting in death. All reported AEs were summarized by system organ class (SOC) preferred term, and treatment group. Summaries included the number and percentage of subjects reporting the event. All AEs were listed and specific listings were also produced for significant AEs (e.g., severe AEs, AEs leading to discontinuation from the study and/or hospitalization).

19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)

Desflurane/O₂:

Sex (male/female): 18/0

Mean age (yrs): 69.6

Race

(Caucasian/Black/Hispanic/Asian/Other):

14/3/1/0/0

ASA Status (I/II/III): 0/12/6

Mean height (cm): 175.7

Mean weight (kg): 83.8

Desflurane/N₂O:

Sex (male/female): 21/0

Mean age (yrs): 69.7

Race

(Caucasian/Black/Hispanic/Asian/Other):

15/3/3/0/0

ASA Status (I/II/III): 1/11/9

Mean height (cm): 175.3

Mean weight (kg): 77.5

20. Efficiency results

In the desflurane/O₂ group, mean systolic blood pressure (SBP) decreased from 162.4 mmHg at baseline to 126.2 mmHg at induction (average), which was a mean of 20.8% below baseline. At post-incision (average), values increased to a mean of 137.1 mmHg (mean of 14.2% below baseline). In the desflurane/N₂O group, mean SBP decreased from 155.1 mmHg at baseline to 126.2 mmHg at induction (average), which was a mean of 17.7% below baseline. At post-incision (average), values increased to a mean of 130.0 mmHg (mean of 15.4% below baseline). In the desflurane/O₂ group, mean diastolic blood pressure (DBP) decreased from 87.6 mmHg at baseline to 67.3 mmHg at induction (average), which was a mean of 21.5% below baseline. At post-incision (average), values increased to a mean of 74.9 mmHg (mean of 12.4% below baseline). In the desflurane/N₂O group, mean DBP decreased from 86.5 mmHg at baseline to 70.1 mmHg at induction (average), which was a mean of 17.6% below baseline. At post-incision (average), values increased to a mean of 72.5 mmHg (mean of 14.4% below baseline). In the desflurane/O₂ group, mean HR increased from 75.1 beats per minute (bpm) at baseline to 77.2 bpm at induction (average), which was a mean of 4.2% above baseline. At post-incision (average), values increased to a mean of 79.9 bpm (mean of 8.3% above baseline). In the desflurane/N₂O group, mean HR increased from 75.0 bpm at baseline to 79.4 bpm at induction (average), which was a mean of 9.3% above baseline. At post-incision (average), values decreased to a mean of 75.9 bpm (mean of 4.4% above baseline). In the desflurane/O₂ group, mean O₂ saturation increased from 97.2% at baseline to 99.0% at induction (average). At post-incision (average), values increased to a mean of 98.6%. In the desflurane/N₂O group, mean O₂ saturation increased from 97.2% at baseline to 97.4% at induction (average). At post-incision (average), values increased to a mean of 97.9%. The mean end-tidal CO₂ was 31.10% and 31.01% for

the desflurane/O₂ and desflurane/N₂O, respectively, at induction (average). The mean end-tidal CO₂ was 31.97% and 31.42% for the desflurane/O₂ and desflurane/N₂O groups, respectively, at post-incision (average). Means of the average and peak intra-operative end-tidal concentrations for the desflurane/O₂ group were 6.45% and 12.67%, respectively. Means of the average and peak intra-operative end-tidal concentrations for the desflurane/N₂O group were 4.52% and 16.30%, respectively. The concentration during the last 15 minutes of anesthesia was 4.34% for the desflurane/O₂ group and 4.33 for the desflurane/N₂O group. A total of 2 (11.1%) subjects in the desflurane/O₂ group and 5 (23.8%) subjects in the desflurane/N₂O group received fentanyl intra-operatively for maintenance of anesthesia and increases in BP or HR. The median duration from cessation of inhalation agent to eye opening was 5.5 minutes in the desflurane/O₂ group and 4.0 minutes in the desflurane/N₂O group). The median duration in minutes until the subjects were able to respond to commands ,e.g., squeeze my finger, tell me your name, and tell me your date of birth were 6.5, 12.0, and 14.5, respectively, in the desflurane/O₂ group; and 5.0, 9.0, and 11.0, respectively, in the desflurane/N₂O group. The median duration from recovery room arrival to subject fitness for discharge was 90.0 minutes in desflurane/O₂ group and 60.0 minutes in the desflurane/N₂O group.

21. Safety results

- A total of 87.2% of subjects (15 [83.3%] subjects, desflurane/O₂; 19 [90.5%] subjects, desflurane/N₂O) experienced at least 1 AE during the study.
- The most frequently reported AEs were hypotension (11[61.1%] subjects, desflurane/O₂ group; 1 [4.8%] subjects, desflurane/N₂O group), hypertension, and tachycardia (7 [38.9%] subjects, desflurane/O₂ group; 9 [42.9%] subjects, desflurane/N₂O group).
- One subject (desflurane/O₂) experienced the AE of hypertension that was reported as severe. The event was considered by the investigator to be possibly related to study drug and the subject recovered from the event.

- A total of 83.3% of subjects in the desflurane/O₂ group and 90.5% in the desflurane/N₂O group experienced an AE that was reported to be related (remotely, possibly, or probably) to study drug.
- No subject experienced an AE that led to discontinuation of study drug.
- No subject died during the study.

22. Conclusion (evaluation)

The efficacy data were consistent with the current efficacy labeling of desflurane. Treatment with desflurane was safe and well tolerated in elderly subjects undergoing elective intra-abdominal, urologic, orthopedic, ear-nose-throat, plastic, or gynecologic surgery. Safety data collected in this study are consistent with the current safety labeling of desflurane, and did not identify any new safety signals or patterns.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 18:53 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

(Name)

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 № 57

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина				
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія				
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія				
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Мінімальна альвеолярна концентрація (МАК) десфлурану з киснем (O ₂) у літніх пацієнтів I-653-24				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I				
7. Період проведення клінічного випробування	3 10 грудня 1991 року 23 травня 1992 року				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: достатня кількість пацієнтів для отримання 6 перекресних пар (зобто визначених протоколом пар випробовуваних, необхідних для визначення МАК) з групи лікування				



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ВІД ІМЕНІ ОРГАНІЗМІ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРСЬКА Н. В.**

	<p>Рандомізовано: 39 пацієнтів Проліковано: 39 пацієнтів Проаналізовано щодо ефективності: 39 пацієнтів Проаналізовано щодо безпеки: 39 пацієнтів</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити МАК, безпеку та ефективність десфлурану/O ₂ у пацієнтів літнього віку, яким проводяться планові внутрішньочеревні, урологічні, ортопедичні, пластичні операції, операції ЛОР-органів або гінекологічні операції.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване одноцентрове відкрите неконтрольоване дослідження
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти, яким проводяться загальнохірургічні, великі ортопедичні, ЛОР, пластичні, гінекологічні та відкриті урологічні маніпуляції, що вимагають хірургічного розрізу. • Статус I, II або III за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА). • Вік: 65 років і старше. • Стать: чоловіки та жінки. • Пацієнти надавали письмову інформовану згоду після того, як їм повністю пояснено характер дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: десфлуран (I-653)</p> <p>Доза: пацієнти отримували десфлуран у концентрації 3,0–3,6 % наприкінці видиху/O₂ (десфлуран у комбінації з 4 л/хв O₂ і 6 л/хв N₂O) або десфлуран у концентрації 3,0–3,5 % наприкінці видиху/O₂ з 10 л/хв кисню. Після індукції пацієнтам для підтримання вводили десфлуран/O₂ або десфлуран 50–60 % N₂O. Вимірювали концентрації наприкінці видиху і проводили зниження або збільшення дози десфлурану відповідно до протоколу підтримуючої анестезії, враховуючи підвищення/зниження артеріального тиску.</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
 ЗГЛЯНУВШИ З ОРІГІНАЛОМ
 ДОСТОВІРНІСТЬ
 ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
 КІНАУРСЬКА Н.В.**

	тиску (АТ) або частоти серцевих скорочень (ЧСС). Спосіб застосування: інгаляційно
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Немає
15. Супутня терапія	Не було жодних обмежень щодо застосування інших лікарських препаратів протягом або після операції. Усі застосовані супутні препарати було необхідно зареєструвати в медичній картці пацієнта.
16. Критерії оцінки ефективності	Параметри підтримки анестезії, гемодинаміки, виходу з наркозу та відновлення після наркозу
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища(НЯ), респіраторні та лабораторні показники
18. Статистичні методи	<p>Були узагальнені демографічні дані, включаючи вік, расу, стать, статус за шкалою АТА, зріст і масу тіла. Також була підсумована тривалість експозиції інгаляційних засобів.</p> <p>Ефективність: усі проліковані пацієнти були включені в оцінку ефективності. Значущі параметри, пов'язані з ефективністю, були зведені в таблицю та узагальнені без статистичних тестів. Кінцеві точки ефективності включали оцінку реакції пацієнта на інгаляційні препарати під час операції та вихід пацієнта з наркозу після операції.</p> <p>Безпека: небажані явища були закодовані з використанням Медичного словника регуляторної діяльності (MedDRA). Усі проліковані пацієнти були включені в оцінку безпеки. Небажані явища (НЯ) були розподілені за такими категоріями: тяжкі НЯ, НЯ які принаймні віддалено пов'язані з досліджуваним препаратом, НЯ, які призводили до припинення участі в дослідженні, і НЯ, що призводили до летального випадку. Усі зареєстровані НЯ були узагальнені за класом систем органів, терміном переважності</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗБІВН. З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІВАУРС Н.В.**

	використання і групою лікування. Зведені дані включали кількість та відсоток пацієнтів з небажаним явищем. Були перелічені всі НЯ, а також були підготовлені окремі списки для значних НЯ (наприклад, тяжких НЯ, НЯ, що призводили до припинення участі у дослідженні та/або госпіталізації).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Десфлуран/O₂: Стать (чоловіки/жінки): 18/0 Середній вік (років): 69,6 Раса (європеїди/негроїди/іспанського походження/монголоїди/інші): 14/3/1/0/0 Статус АТА (I/II/III): 0/12/6 Середній зріст (см): 175,7 Середня маса тіла (кг): 83,8</p> <p>Десфлуран/N₂O: Стать (чоловіки/жінки): 21/0 Середній вік (років): 69,7 Раса (європеїди/негроїди/іспанського походження/монголоїди/інші): 15/3/3/0/0 Статус АТА (I/II/III): 1/11/9 Середній зріст (см): 175,3 Середня маса тіла (кг): 77,5</p>
20. Результати ефективності	<p>У групі десфлурану/O₂ середній систолічний артеріальний тиск (САТ) знизився зі 162,4 мм рт.ст. на вихідному рівні до 126,2 мм рт.ст. під час індукції (середнє значення), що було в середньому на 20,8 % нижче вихідного рівня. Після розрізу значення збільшувалися в середньому до 137,1 мм рт.ст. (у середньому на 14,2 % нижче вихідного рівня). У групі десфлурану/N₂O середній систолічний артеріальний тиск (САТ) знизився зі 155,1 мм рт.ст. на вихідному рівні до 126,2 мм рт.ст. під час індукції (середнє значення), що було в середньому на 17,7 % нижче вихідного рівня. Після розрізу значення збільшилися в середньому до 130,0 мм рт.ст. (у середньому на 15,4 % нижче вихідного рівня). У групі десфлурану/O₂ середній діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) знизився з 87,6 мм рт.ст. на вихідному рівні до 67,3 мм рт.ст. під час індукції (середнє значення), що було в середньому на 21,5 % нижче вихідного рівня. Після розрізу значення збільшилися в середньому до 77,3 мм рт.ст. (у середньому на 12,5 % нижче вихідного рівня).</p>



**Переклад зроблено
оригіналом
ДОВОІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРІС Н. В.**

наприкінці видиху протягом операції для групи десфлурану/ N_2O становили 4,52 % і 16,30 % відповідно. Концентрація протягом останніх 15 хвилин анестезії становила 4,34 % для групи десфлурану/ O_2 та 4,33 % для групи десфлурану/ N_2O . Загалом 2 (11,1 %) пацієнтів у групі десфлурану/ O_2 та 5 (23,8 %) пацієнтів у групі десфлурану/ N_2O отримували фентаніл під час операції для підтримки анестезії та у разі підвищення АТ або ЧСС. Медіана тривалості періоду від припинення інгаляції препарату до відкриття очей дорівнювала 5,5 хвилини в групі десфлурану/ O_2 і 4 хвилини в групі десфлурану/ N_2O). Медіана тривалості періоду у хвилинах до того моменту, коли пацієнти починали реагувати на команди, наприклад, «стиснути мій палець», «сказати своє ім'я» та «назвати дату свого народження», становила відповідно 6,5, 12,0 та 14,5 у групі десфлурану/ O_2 ; і 5,0, 9,0 та 11,0 відповідно в групі десфлурану/ N_2O . Медіана тривалості періоду від надходження в післяопераційну палату до готовності пацієнта до виписки становила 90 хвилин у групі десфлурану/ O_2 і 60 хвилин у групі десфлурану/ N_2O .

21. Результати безпеки

- Загалом 87,2 % пацієнтів (15 [83,3 %] пацієнтів, десфлурану/ O_2 ; 19 [90,5 %] пацієнтів, десфлурану/ N_2O) мали щонайменше 1 небажане явище (НЯ) під час дослідження.
- Найчастішими НЯ, про які повідомлялося, були артеріальна гіпотензія (11 [61,1 %] пацієнтів, група десфлурану/ O_2 ; 1 [4,8 %] пацієнтів, група десфлурану/ N_2O), артеріальна гіпертензія та тахікардія (7 [38,9 %] пацієнтів, група десфлурану/ O_2 ; 9 [42,9 %] пацієнтів, група десфлурану/ N_2O).
- У одного пацієнта (група десфлурану/ O_2) спостерігалось НЯ у вигляді артеріальної гіпертензії тяжкого ступеня. Дослідник вважав, що це явище може бути пов'язане з досліджуваним препаратом, згодом прояви даного явища минули.



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЄ
КІНАУРІС Н. В. h**

	<ul style="list-style-type: none"> • Загалом у 83,3 % пацієнтів в групі десфлурану/O₂ і у 90,5 % в групі десфлурану/N₂O спостерігалися випадки НЯ, що, як повідомлялося, були пов'язані (віддалено, можливо або вірогідно) з досліджуваним препаратом. • У жодного пацієнта не було НЯ, яке призводило би до припинення застосування досліджуваного препарату. • Не було жодного летального випадку протягом дослідження.
22. Висновок (заключення)	<p>Дані з ефективності відповідають поточній інформації з ефективності, наведеній у маркуванні десфлурану. Застосування десфлурану було безпечним і добре переносилося пацієнтами літнього віку, яким проводили планові внутрішньочеревні, урологічні, ортопедичні операції, операції ЛОР-органів, пластичні або гінекологічні операції. Дані з безпеки, отримані в ході цього дослідження, відповідають поточній інформації з безпеки, наведеній у маркуванні десфлурану, і не свідчать про жодні нові сигнали або паттерни щодо безпеки.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підпис: Джессіка Сватек</p> <p>Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 18.01.2024 18:53 CST</p> <p>E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)</p> <p>_____ (П. І. Б.)</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н. В.

Annex 30

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products,
submitted for state registration (re-registration),
as well as expert review of material for changes to registration materials
during the validity of the registration certificate
(art. 4, section IV)

Clinical research report No 58

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid
2. The applicant	Baxter SA, Belgium
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium
4. the undertaken study:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	Desflurane-induced Cardiovascular Stimulation in Normal Healthy Male Subjects I-653-25
6. Phase of clinical research	Phase I
7. Time frame of clinical research	13 Oct 1992 – 26 Apr 1993
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: Minimum of 6, maximum of 36 subjects Enrolled: 14 subjects Treated: 14 subjects Analyzed for Efficacy: Not applicable Analyzed for Safety: 14 subjects

10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To assess the desflurane end-tidal concentration threshold of occurrence of cardiovascular stimulation (increased blood pressure [BP] and/or heart rate [HR]) and the causal relation between the rate of change of desflurane end-tidal concentration and the observed cardiovascular stimulation. This study will also assess the cardiovascular effects of desflurane and isoflurane in a rapid-increase end-tidal concentration setting.
11. Clinical research design	Single-center, open-label, randomized, 3-period crossover.
12. Main inclusion criteria	Normal healthy male subjects, 18 to 30 years (inclusive).
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	<p>Name of drug product: Desflurane (I-653)</p> <p>Dose: Subjects received propofol (up to 5 mg/kg) in sufficient dose to induce loss of eyelash reflex. The subjects were then given vecuronium (0.15 mg/kg) and were intubated. No opioids were administered during induction or maintenance.</p> <p>Desflurane Rapid Treatment: Desflurane in O₂; steady state at 4% for 32 minutes; single, rapid increase in desflurane end-tidal concentration from 4% to 12% (0.55 to 1.66 MAC). Steady state at 12% for 32 minutes, then decrease to 4% and hold at 4% for 32 minutes, then discontinue agent.</p> <p>Desflurane Slow Treatment: Desflurane in O₂; steady state at 4% for 32 minutes; step-wise set of rapid, 1% increases in desflurane end-tidal concentration from 4% to 12% (0.55 to 1.66 MAC) every 4 minutes. Steady state at 12% for 16 minutes, then decrease to 4%; hold at 4% for 32 minutes, then discontinue agent.</p> <p>Mode of administration: inhalation</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Name of drug product: Isoflurane</p> <p>Dose: Subjects received propofol (up to 5 mg/kg) in sufficient dose to induce loss of</p>

eyelash reflex. No opioids were administered during induction or maintenance.

Isoflurane Rapid Treatment: Isoflurane in O₂; steady state at 0.71% for 32 minutes; rapid increase in isoflurane end-tidal concentration from 0.71% to 2.11% (0.55 to 1.66 MAC). Steady state at 2.11% for 32 minutes, and then decrease to 0.71%; hold at 2.11% for 32 minutes, then discontinue agent.

Mode of administration: inhalation

15. Concomitant therapy

There are no restrictions on other intra-operative or post-operative medications. All concomitant medications were recorded on the appropriate case report form.

16. Efficacy evaluation criteria

Not applicable

17. Safety assessment criteria

Adverse events (AEs), hemodynamic, respiratory and laboratory parameters, and concentrations catecholamines (dopamine, epinephrine and norepinephrine), renin, and vasopressin.

18. Statistical methods

The demographic data, including age, race, height, and weight were summarized. Duration of exposure to inhalation agents was also summarized.

Safety: Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). All treated subjects were included in the assessment of safety. AEs were also sorted into categories of severe AE, an AE which was at least remotely related to study medication, an AE which led to discontinuation from the study, and AE resulting in death. All reported AEs were summarized by system organ class, preferred term, and treatment group. Summaries included the number and percentage of subjects reporting the event. All AEs were listed. A summary of the frequency of cardiovascular (CV) stimulation episodes (as indicated by transient blood pressure [BP] and/or heart rate [HR] increases) reported by the investigator during administration of

	<p>inhalation agents was provided. This summary was a frequency distribution for the number of episodes of CV stimulation per subject by treatment arm. Descriptive statistics were calculated for hemodynamic and respiratory parameters (systolic, diastolic and mean blood pressure [SBP, DBP, and MAP], oxygen saturation [SaO₂], end-tidal concentration of inhalation agent; end-tidal CO₂, catecholamines, renin, and vasopressin concentrations.</p>
<p>19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)</p>	<p>Sex (male/female): 14/0 Mean age (yrs): 24.1 Race (Caucasian/Black/Hispanic/Asian/Other): 10/1/2/1/0 Mean height (cm): 176.1 Mean weight (kg): 75.7</p>
<p>20. Efficiency results</p>	<p>Not applicable</p>
<p>21. Safety results</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea (4 [30.8%], 1 [7.7%], 2 [15.4%] subjects, respectively) • Pharyngitis (3 [23.1%], 2 (15.4%), and 2 [5.4 %] subjects, respectively) • Headache (1 [7.7%], 1 [7.7%], and 2 [15.4%] subjects, respectively). • No subject experienced a severe AE. • No subject experienced an AE that led discontinuation of study drug. • No subject died in the study.
<p>22. Conclusion (evaluation)</p>	<p>Treatment with desflurane was safe and well tolerated in healthy male subjects. Safety data collected in this study are consistent with the current safety labeling of desflurane, and did not identify any new safety signals or patterns.</p>
<p>Applicant (holder of registration certificate)</p>	<p>Signature: <u>Jessica Svatek</u> <small>Electronically signed by: Jessica Svatek Reason: I approve this document Date: Jan 18, 2024 18:53 CST</small> Email: <u>jessica_svatek@baxter.com</u> (signature) _____ (Name)</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 № 58

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина				
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія				
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія				
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Індукована десфлураном стимуляція серцево-судинної системи у здорових добровольців чоловічої статі I-653-25				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I				
7. Період проведення клінічного випробування	З 13 жовтня 1992 року до 26 квітня 1993 року				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: Мінімум 6, максимум 36 добровольців Включено в дослідження: 14 добровольців Отримували препарат: 14 добровольців Проаналізовано щодо ефективності: 14				



**Переклад зроблено
об'єктом з оригіналом
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАХІС Н. В.**

	застосовується Проаналізовано щодо безпеки: 14 добровольців
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити поріг концентрації десфлурану наприкінці видиху для виникнення серцево-судинної стимуляції (підвищення артеріального тиску [АТ] та/або частоти серцевих скорочень [ЧСС]) та причиново-наслідковий зв'язок між швидкістю зміни концентрації десфлурану наприкінці видиху та спостережуваною серцево-судинною стимуляцією. У цьому дослідженні також проведено оцінку серцево-судинних ефектів десфлурану та ізофлурану в умовах швидкого збільшення концентрації наприкінці видиху.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове відкрите рандомізоване перехресне дослідження з 3 періодами
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці чоловічої статі віком від 18 до 30 років (включно).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Назва лікарського засобу: десфлуран (I-653) Доза: добровольці отримували пропофол (до 5 мг/кг) в дозі, достатній для того, щоб викликати втрату корнеального рефлексу. Потім добровольцям вводили векуроній (0,15 мг/кг) і проводили інтубацію. Під час індукції або підтримуючого введення опіюїди не вводили. Швидке введення десфлурану: десфлуран в O ₂ ; рівноважний стан при 4 % протягом 32 хвилин; одноразове швидке збільшення концентрації десфлурану наприкінці видиху з 4 % до 12 % (з 0,55 до 1,66 МАК). Рівноважний стан при 12 % протягом 32 хвилин, потім зменшення до 4 % і підтримання на рівні 4 % протягом 32 хвилин, потім припинення введення препарату. Повільне введення десфлурану: десфлуран в O ₂ ; рівноважний стан при 4 % протягом 32 хвилин, поступове з



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГЛЯНУВ З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАХРИС Н. В.**

	<p>кроком на 1 %) збільшення концентрації десфлурану наприкінці видиху з 4 % до 12 % (0,55–1,66 МАК) кожні 4 хвилини. Рівноважний стан при 12 % протягом 16 хвилин, потім зменшення до 4%; підтримання на рівні 4 % протягом 32 хвилин, потім припинення введення препарату.</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційно</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Назва лікарського засобу: ізофлуран</p> <p>Доза: добровольці отримували пропофол (до 5 мг/кг) в дозі, достатній для того, щоб викликати втрату корнеального рефлексу. Під час індукції або підтримуючого введення опіюди не вводили.</p> <p>Швидке введення ізофлурану: ізофлуран в O₂; рівноважний стан при 0,71 % протягом 32 хвилин; швидке збільшення концентрації ізофлурану наприкінці видиху з 0,71 % до 2,11 % (з 0,55 до 1,66 МАК). Рівноважний стан при 2,11 % протягом 32 хвилин, а потім зменшення до 0,71 %; підтримання на рівні 2,11 % протягом 32 хвилин, потім припинення введення препарату.</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційно</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не було жодних обмежень щодо застосування інших лікарських препаратів протягом або після операції. Усі застосовані супутні препарати було необхідно зареєструвати в медичній картці пацієнта.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Не застосовується</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Небажані явища (НЯ), гемодинамічні, респіраторні та лабораторні показники, а також концентрації катехоламінів (дофаміну, адреналіну і норадреналіну), реніну і вазопресину.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Були загаленені демографічні дані, включаючи вік, расу, зріст та масу тіла.</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗУПІНЬ З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАХІС Н.В.**

Також була підсумована тривалість експозиції інгаляційних засобів.

Безпека: небажані явища були закодовані з використанням Медичного словника регуляторної діяльності (MedDRA). Усі проліковані добровольці були включені в оцінку безпеки. Небажані явища (НЯ) також були розподілені за такими категоріями: тяжкі НЯ, НЯ які принаймні віддалено пов'язані з досліджуванним препаратом, НЯ, які призводили до припинення участі у дослідженні, і НЯ, що призводили до летального випадку. Усі зареєстровані НЯ були узагальнені за класом систем органів, терміном переважного використання і групою лікування. Зведені дані включали кількість та відсоток добровольців з небажаним явищем. Всі НЯ були перелічені. Була надана узагальнена інформація про частоту епізодів стимуляції серцево-судинної системи (ССС) (про що свідчить короткочасне підвищення артеріального тиску [АТ] та/або частоти серцевих скорочень [ЧСС]), про які повідомив дослідник під час введення інгаляційних препаратів. Ця узагальнена інформація була надана у вигляді частотного розподілу кількості епізодів стимуляції серцево-судинної системи на одного добровольця залежно від групи лікування. Були розраховані описові статистичні дані для гемодинамічних і респіраторних параметрів (сistolічного, діастолічного і середнього артеріального тиску [САТ, ДАТ і СерАТ], насичення киснем [SaO₂]), концентрації інгаляційного препарату наприкінці видиху; концентрації CO₂ наприкінці видиху, катехоламінів, реніну та вазопресину.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Стать (чоловіки/жінки): 14/0
Середній вік (років): 24,1
Етнічне походження (європеоїди/негроїди/ іспанського походження/монголоїди/інші): 10/1/2/1/0
Середній зріст (см): 176,1
Середня маса тіла (кг): 75,7



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРС Н.В.

20. Результати ефективності	Не застосовується
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Нудота (у 4 [30,8 %], 1 [7,7 %], 2 [15,4 %] добровольців відповідно) • Фарингіт (у 3 [23,1 %], 2 (15,4 %) і 2 [5,4 %] добровольців відповідно) • Головний біль (у 1 [7,7 %], 1 [7,7 %] і 2 [15,4 %] добровольців відповідно). • У жодного добровольця не спостерігалось тяжкого небажаного явища. • У жодного добровольця не було небажаного явища, яке призводило би до припинення застосування досліджуваного препарату. • Не було жодного летального випадку в ході дослідження.
22. Висновок (заключення)	Лікування десфлураном було безпечним і добре переносилося здоровими добровольцями чоловічої статі. Дані з безпеки, отримані в ході цього дослідження, відповідають поточній інформації з безпеки, наведеній у маркуванні десфлурану, і не свідчать про жодні нові сигнали або паттерни щодо безпеки.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підпис: Джессіка Сватек</p> <p>Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 18.01.2024 18:53 CST</p> <p>E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)</p> <p>_____ (П. І. Б.)</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРС Н.В. h

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products, submitted for state registration (re-registration), as well as expert review of material for changes to registration materials during the validity of the registration certificate (art. 4, section IV)

Clinical research report No 59

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid
2. The applicant	Baxter SA, Belgium
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium
4. the undertaken study:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	The Effect of Desflurane versus Enflurane on Uterine Tone Before and After the Administration of Oxytocin as Measured Directly by Uterine Tonometer During Cesarean Section I-653-26
6. Phase of clinical research	Phase III
7. Time frame of clinical research	12 Jul 1992 – 10 Oct 1992
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: 20 subjects (desflurane: 10 subjects; enflurane: 10 subjects) Randomized: 20 subjects (desflurane: 10 subjects; enflurane: 10 subjects) Treated: 20 subjects (desflurane: 10 subjects; enflurane: 10 subjects) Analyzed for Efficacy: 20 subjects (desflurane: 10 subjects; enflurane: 10

	<p>subjects) Analyzed for Safety: 20 subjects (desflurane: 10 subjects; enflurane: 10 subjects)</p>
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To evaluate the effect of desflurane on the degree of uterine tone before and after the administration of oxytocin, measured directly by uterine tonometer (with 50% nitrous oxide and 50% oxygen) for general anesthesia during cesarean section.
11. Clinical research design	Randomized, open-label, single-center, parallel treatment, enflurane controlled study
12. Main inclusion criteria	Healthy term women, 18-40 years or older, with an American Society of Anesthesiologists (ASA) status of I or II and undergoing primary or repeat cesarean section.
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	<p>Anesthesia Induction: Subjects received thiopental or thiamylal intravenously (IV) at a dose to induce loss of lash reflex and succinylcholine 1.5 mg/kg IV prior to intubation.</p> <p>Anesthesia Maintenance (Before delivery): Following induction and intubation, subjects were maintained with desflurane end-tidal 6.0% in 50% N₂O/50% O₂. End-tidal concentrations were measured and reductions or increases in desflurane concentration were permitted in 10% increments as clinically indicated according to the protocol.</p> <p>Desflurane is a nonflammable liquid anesthetic agent administered via vaporizer.</p> <p>Intravenous oxytocin was continuously infused beginning after delivery of the fetus.</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Anesthesia Induction: Subjects received thiopental or thiamylal IV at a dose to induce loss of lash reflex and succinylcholine 1.5 mg/kg IV prior to intubation.</p> <p>Anesthesia Maintenance (Before delivery): Following induction and</p>

intubation, subjects were maintained with enflurane end-tidal 0.6% in 50% N₂O/50% O₂. The end-tidal concentrations were measured and reductions or increases of enflurane concentration were permitted in 10% increments as clinically indicated according to the protocol.

Enflurane is a nonflammable liquid anesthetic agent administered via vaporizer.

Intravenous oxytocin was continuously infused beginning after delivery of the fetus.

15. Concomitant therapy

There are no restrictions on other peri-operative or post-operative medications used other than those listed in the exclusion criteria. All concomitant medications given will be recorded on the appropriate case report form page.

16. Efficacy evaluation criteria

Effect of desflurane on the degree of uterine tone at delivery and maternal blood loss.

17. Safety assessment criteria

Effects on the fetus (evaluated by fetal blood gases), the effects on the newborn (evaluated by Apgar scores and neurobehavioral exams), cardiovascular effects on the mother and blood loss during delivery, laboratory variables, and the incidence of adverse events (AEs).

18. Statistical methods

The demographic data, including age, race, sex, ASA status, height, and weight were summarized. Duration of exposure to inhalation agents was also summarized.

Efficacy: All treated subjects were included in the assessment of efficacy. Significant parameters related to efficacy were tabulated and summarized without statistical tests. Efficacy endpoints included assessments the degree of uterine tone compared to end-tidal inhalation agent concentration after delivery of the neonate, after delivery of the placenta, and 3 minutes after delivery of the placenta. Uterine tone was measured directly using a non-invasive uterine tonometer. Also summarized were parameters describing subject response to inhalation agents during

surgery and subject emergence from anesthesia post-surgery.

Safety: Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). All treated subjects were included in the assessment of safety. An overall summary of subjects with an AE is provided. AEs are also sorted into categories of severe AE, an AE which was at least remotely related to study medication, an AE which led to discontinuation from the study, and AE resulting in death.. All reported AEs were summarized by system organ class, preferred term, and treatment group. Summaries included the number and percentage of subjects reporting the event. All AEs were listed and specific listings were also produced for significant AEs (e.g., severe AEs, AEs leading to discontinuation from the study and/or hospitalization).

19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)

The mean age of the subjects was 24.9 years in the desflurane group and 27.0 years in the enflurane group. Most subjects were Hispanic (8 [80%] subjects, desflurane; 6 [60%] subjects, enflurane) and all were female. Most subjects had ASA scores of II (7 [70%] subjects, desflurane; (6 [60%] subjects, enflurane).

20. Efficiency results

The mean duration of exposure to inhalation agents was 45.3 minutes for the desflurane group and 51.7 minutes in the enflurane group; median duration was 45.0 minutes and 54.0 minutes for the desflurane and enflurane groups, respectively.

Uterine tone values and end-tidal concentrations recorded immediately after delivery of neonate were 4.1 g/cm and 5.7% (desflurane) and 4.2 g/cm and 0.6% (enflurane), respectively. Uterine tone values and end-tidal concentrations recorded immediately after delivery of the placenta were 6.1 g/cm and 5.5% (desflurane) and 6.5 g/cm and 0.6% (enflurane), respectively; 3 minutes later uterine tone values and end-tidal concentrations were 7.2 g/cm and 5.3% (desflurane) and 7.6 g/cm and 0.6% (enflurane), respectively.

Hemodynamic and respiratory parameters, intra-operative variables were similar between the groups. Emergence from anesthesia, measured as ability to respond to commands was faster in the enflurane group.

21. Safety results

A total of 20% of subjects (3 [30 %] subjects, desflurane; 1 [10%] subject, enflurane) experienced 1 AE during the study.

- The AEs reported in the desflurane group included: infant spina bifida (1 subject), infant pneumonia (1 subject), and maternal hypotension (1 subject). The AE reported in the enflurane group was infant hyperventilation caused by respiratory distress.
- A total of 1 (10%) subject in the desflurane group and no subjects in the enflurane group experienced an AE that was reported to be related (remotely, possibly, or probably) to study drug.
- One subject (desflurane) experienced the severe AE of infant spina bifida, which was surgically closed within 48 hours of delivery. The AE was considered by the investigator to be not related to study drug.
- No subject experienced an AE that led to discontinuation of study drug.
- No subject died in the study.
- Mean maternal blood losses were 1000 mL and 910 mL, respectively, in desflurane and enflurane groups. Changes in mean maternal hematocrit values from pre-delivery to post delivery were -3.6% and -2.5%, respectively, in desflurane and enflurane groups.
- Plasma concentrations of desflurane in maternal arterial, umbilical arterial, and umbilical venous samples were 138.9, 54.3, and 80.3 mg/L, respectively. Plasma concentrations of enflurane in maternal arterial, umbilical arterial and umbilical venous samples were 53.8, 16.6, and 27.4 mg/L, respectively.
- In the desflurane group, the mean Apgar scores at 1 and 5 minutes post-delivery were 8.0 and 8.9, respectively. In the enflurane group, the mean Apgar scores at 1 and 5 minutes post-delivery were 8.0 and 9.0, respectively.
- The mean NACS adaptive capacity scores at 2 and 24 hours post-delivery were 7.6 and

8.3 (desflurane) and 7.4 and 8.6 (enflurane), respectively. The mean NACS neurological scores at 2 and 24 hours post-delivery were 23.6 and 26.3 (desflurane) and 19.9 and 23.8 (enflurane), respectively. The mean total NACS scores at 2 and 24 hours post-delivery were 31.1 and 34.6 (desflurane) and 27.3 and 32.4 (enflurane), respectively.

- Mean umbilical artery base excess was decreased 1.8 mEq/L in the desflurane group and 3.7 mEq/L in the enflurane group. Mean umbilical artery carbon dioxide partial pressure (PCO₂) values were similar in the desflurane (52.7 mmHg) and enflurane (52.8 mmHg) groups. Mean umbilical artery oxygen partial pressure (PO₂) values were 24.7 mmHg and 22.4 mmHg in desflurane and enflurane groups, respectively. Umbilical artery pH (7.3) values were identical in both treatment groups. Mean umbilical SAO₂ values were 38.4% and 30.0% in desflurane and enflurane groups, respectively.

22. Conclusion (evaluation)

- The efficacy data were consistent with the current efficacy labeling of desflurane.
- Treatment with desflurane was safe and well tolerated as a general anesthesia in subjects undergoing cesarean section. Desflurane did not alter uterine response to oxytocin or affect neonatal well-being. Safety data collected in this study are consistent with the current safety labeling of desflurane, and did not identify any new safety signals or patterns.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 18:53 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

(Name)

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 № 59

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина				
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія				
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія				
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Вплив десфлурану порівняно з енфлураном на тонус матки до та після введення окситоцину, оцінений безпосередньо матковим тонометром під час кесаревого розтину I-653-26				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III				
7. Період проведення клінічного випробування	3 12 липня 1992 року до 10 жовтня 1992 року				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 20 пацієнтів (десфлуран: 10 пацієнтів; енфлуран: 10 пацієнтів) Рандомізовано: 20 пацієнтів (десфлуран: 10 пацієнтів; енфлуран: 10 пацієнтів)				



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГАНЕ З ОРИГІНАЛУ
ДОСВІДЧЕННЯ
ПЕРЕКЛАД ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРІС Н. В.**

	<p>Проліковано: 20 пацієнтів (десфлуран: 10 пацієнтів; енфлуран :10 пацієнтів)</p> <p>Проаналізовано щодо ефективності: 20 пацієнтів (десфлуран: 10 пацієнтів; енфлуран: 10 пацієнтів)</p> <p>Проаналізовано щодо безпеки: 20 пацієнтів (десфлуран: 10 пацієнтів; енфлуран: 10 пацієнтів)</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити вплив десфлурану на ступінь тонуусу матки до та після введення окситоцину, виміряного безпосередньо матковим тонометром (з 50 % закисом азоту та 50 % киснем) для загальної анестезії під час кесаревого розтину.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване відкрите одноцентрове дослідження у паралельних групах з контролем енфлураном
12. Основні критерії включення	Доношена вагітність у здорових жінок віком 18–40 років і старше, які мають статус I або II за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) і яким проводять перший або повторний кесарів розтин.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Індукція анестезії: пацієнти отримували тіопентал або тіамілал внутрішньовенно (в/в) у дозі, що спричиняє втрату корнеального рефлексу, та сукцинілхолін у дозі 1,5 мг/кг внутрішньовенно перед інтубацією.</p> <p>Підтримуюча анестезія (перед пологами): після індукції та інтубації пацієнтам вводили десфлуран у концентрації 6,0 % наприкінці видиху у 50 % N₂O/50 % O₂. Вимірювалися концентрації наприкінці видиху і дозволялося знижувати або збільшувати концентрацію десфлурану з кроком 10 % відповідно до клінічних показань згідно з протоколом.</p> <p>Десфлуран – це негорючий рідкий анестетик, що вводиться з використанням випарника.</p> <p>Внутрішньовенне введення окситоцину</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЄ
КІВАУРС Н.В.**

	тривало безперервно, починаючи з моменту народження плода.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Індукція анестезії: пацієнти отримували тіопентал або тіамілал в/в у дозі, що спричиняє втрату корнеального рефлексу, та сукцинілхолін у дозі 1,5 мг/кг внутрішньовенно перед інтубацією.</p> <p>Підтримуюча анестезія (перед пологами): після індукції та інтубації пацієнтам вводили енфлуран у концентрації 0,6 % наприкінці видиху у 50 % N₂O/50 % O₂. Вимірювалися концентрації наприкінці видиху і дозволялося знижувати або збільшувати концентрацію енфлурану з кроком 10 % відповідно до клінічних показань згідно з протоколом.</p> <p>Енфлуран – це негорючий рідкий анестетик, що вводиться з використанням випарника.</p> <p>Внутрішньовенне введення окситоцину тривало безперервно, починаючи з моменту народження плода.</p>
15. Супутня терапія	Не було жодних обмежень на застосування інших препаратів у періопераційному або післяопераційному періоді, крім тих, які перераховані в критеріях виключення. Усі застосовані супутні препарати було необхідно зареєструвати в медичній картці пацієнта на визначений сторінці.
16. Критерії оцінки ефективності	Вплив десфлурану на ступінь тонуусу матки при пологах і крововтрату матері.
17. Критерії оцінки безпеки	Вплив на плід (оцінюється за показниками газів крові плода), вплив на новонародженого (оцінюється за шкалою Апгар і нейро-поведінковими тестами), вплив на серцево-судинну систему матері і крововтрату під час пологів, лабораторні показники і частоту небажаних явищ



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІВАУРС Н.В. h

18. Статистичні методи

Були узагальнені демографічні дані, включаючи вік, расу, стать, статус за шкалою АТА, зріст і масу тіла. Також була підсумована тривалість експозиції інгаляційних засобів.

Ефективність: усі проліковані пацієнти були включені в оцінку ефективності. Значущі параметри, пов'язані з ефективністю, були зведені в таблицю та узагальнені без статистичних тестів. Кінцеві точки ефективності включали оцінку ступеня тонусу матки в порівнянні з концентрацією інгаляційного агента наприкінці видиху після пологів (появи новонародженого), після відходження плаценти і через 3 хвилини після відходження плаценти. Тонус матки вимірювали безпосередньо за допомогою неінвазивного маткового тонометра. Також були узагальнені параметри, що описують реакцію пацієнта на інгаляційні препарати під час операції та вихід пацієнта з наркозу після операції.

Безпека: небажані явища були закодовані з використанням Медичного словника регуляторної діяльності (MedDRA). Усі проліковані пацієнти були включені в оцінку безпеки. Наводяться загальні зведені дані щодо пацієнтів з небажаними явищами. Небажані явища (НЯ) також були розподілені за такими категоріями: тяжкі НЯ, НЯ які принаймні віддалено пов'язані з досліджуваним препаратом, НЯ, які призводили до припинення участі у дослідженні, і НЯ, що призводили до летального випадку. Усі зареєстровані НЯ були узагальнені за класом систем органів, терміном переважного використання і групою лікування. Зведені дані включали кількість та відсоток пацієнтів з небажаним явищем. Були перелічені всі НЯ, а також були підготовлені окремі списки для значних НЯ (наприклад, тяжких НЯ, НЯ, що призводили до припинення участі у дослідженні та/або госпіталізації).

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Середній вік пацієнтів становив 24,9 року у групі десфлурану та 27 років у групі енфлурану. Більшість пацієнтів були



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗІ ТАКОЮ ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
Кімауріс Н.В. h**

	іспанського походження (8 [80 %] пацієнтів – десфлуран; 6 [60 %] пацієнтів – енфлуран), і всі вони були жінками. Більшість пацієнтів мали статус II за шкалою АТА (7 [70 %] пацієнтів, десфлуран; (6 [60 %] пацієнтів, енфлуран).
20. Результати ефективності	<p>Середня тривалість експозиції інгаляційних засобів становила 45,3 хвилини у групі десфлурану та 51,7 хвилини у групі енфлурану; медіана тривалості становила 45 хвилин та 54 хвилини у групах десфлурану та енфлурану відповідно.</p> <p>Значення тонуусу матки і концентрації наприкінці видиху, зареєстровані відразу після пологів (появи новонародженого), дорівнювали 4,1 г/см і 5,7 % (десфлуран) і 4,2 г/см і 0,6 % (енфлуран) відповідно. Значення тонуусу матки і концентрації наприкінці видиху, зареєстровані відразу після відходження плаценти, дорівнювали 6,1 г/см і 5,5 % (десфлуран) і 6,5 г/см і 0,6 % (енфлуран) відповідно; через 3 хвилини значення тонуусу матки і концентрації наприкінці видиху дорівнювали 7,2 г/см і 5,3 % (десфлуран) і 7,6 г/см і 0,6 % (енфлуран) відповідно. Показники гемодинаміки та дихання, інтраопераційні показники були подібними між групами. Вихід з наркозу, виміряний як здатність реагувати на команди, був швидшим у групі, яка отримувала енфлуран.</p>
21. Результати безпеки	<p>Загалом у 20 % пацієнтів (3 [30 %] пацієнтів, десфлуран; 1 [10 %] пацієнтів, енфлуран) спостерігалось 1 НЯ під час дослідження.</p> <ul style="list-style-type: none"> • НЯ, про які повідомлялося в групі десфлурану, включали: розщеплення хребетних дуг немовляти (1 пацієнт), пневмонію у немовляти (1 пацієнт) і гіпотензію у матері (1 пацієнт). <p>Небажаним явищем, про яке повідомлялося в групі енфлурану, була гіпервентиляція у немовляти, спричинена респираторним дистресом.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Загалом у 1 (10 %) пацієнта в групі десфлурану було 1 НЯ, пов'язане



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІВАУРІС Н.В. h**

(віддалено, можливо або ймовірно) з досліджуваним препаратом, а в групі енфлурану у жодного пацієнта такого не було.

- В одному випадку (група десфлурану) було тяжке НЯ, розщеплення хребетних дуг у немовляти, для закриття чого була проведена хірургічна операція протягом 48 годин після пологів. Дослідник визначив, що це НЯ не має відношення до досліджуваного препарату.
- У жодного пацієнта не було НЯ, яке призводило би до припинення застосування досліджуваного препарату.
- Не було жодного летального випадку в ході дослідження.
- Середня втрата крові матері становила 1000 мл та 910 мл відповідно у групах десфлурану та енфлурану. Зміни середніх значень гематокриту матері від моменту до пологів до моменту після пологів становили -3,6 % і -2,5 % відповідно в групах десфлурану та енфлурану.
- Концентрація десфлурану у плазмі крові у зразках із материнської артерії, пупкової артерії та пупкової вени становила 138,9, 54,3 та 80,3 мг/л відповідно. Концентрації енфлурану у плазмі крові у зразках із материнської артерії, пупкової артерії та пупкової вени становили 53,8, 16,6 та 27,4 мг/л відповідно.
- У групі десфлурану середні показники за шкалою Апгар через 1 і 5 хвилин після пологів дорівнювали 8 і 8,9 бала відповідно. У групі енфлурану середні показники за шкалою Апгар через 1 і 5 хвилин після пологів дорівнювали 8 і 9 балів відповідно.
- Середні показники адаптаційної здатності за шкалою NACS (Оцінка неврологічної та адаптаційної здатності новонароджених) через 2 та 24 години після пологів становили 7,6 та 8,3 (десфлуран) та 7,4 та 8,6 (енфлуран) відповідно. Середні неврологічні показники за шкалою NACS через 2 та 24 години після пологів становили 23,6 та 26,3 (десфлуран) та 19,9 та 23,8 (енфлуран) відповідно. Середні сумарні показники за шкалою NACS через 2 і 24 години після пологів становили 44,6 та 46,6 (десфлуран) та 44,6 та 46,6 (енфлуран) відповідно.



**Переклад зроблено
згідно з оригіналом
Достовірність
перекладу засвідчує
Кінауріс Н.В.**

	<p>(десфлуран) і 27,3 і 32,4 (енфлуран) відповідно.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Середній надлишок лугів в пупковій артерії знизився на 1,8 мекв/л у групі десфлурану та на 3,7 мекв/л у групі енфлурану. Середні значення парціального тиску вуглекислого газу в пупковій артерії (PCO₂) були однаковими у групах десфлурану (52,7 мм рт.ст.) і енфлурану (52,8 мм рт.ст.). Середні значення парціального тиску кисню в пупковій артерії (PO₂) становили 24,7 мм рт.ст. і 22,4 мм рт.ст. у групах десфлурану та енфлурану відповідно. Значення рН пупкової артерії (7,3) були однаковими в обох групах лікування. Середні значення SAO₂ у пуповині становили 38,4 % і 30,0 % в групах десфлурану і енфлурану відповідно.
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • Дані з ефективності відповідають поточній інформації з ефективності, наведеній у маркуванні десфлурану. • Застосування десфлурану було безпечним і добре переносилося при загальній анестезії у пацієнтів, яким проводили кесарів розтин. Десфлуран не змінював реакцію матки на окситоцин і не впливав на стан новонароджених. Дані з безпеки, отримані в ході цього дослідження, відповідають поточній інформації з безпеки, наведеній у маркуванні десфлурану, і не свідчать про жодні нові сигнали або паттерни щодо безпеки.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підпис: Джессіка Сватек</p> <p>Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 18.01.2024 18:53 CST</p> <p>E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)</p> <p>_____ (П. І. Б.)</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В. h

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products, submitted for state registration (re-registration), as well as expert review of material for changes to registration materials during the validity of the registration certificate (art. 4, section IV)

Clinical research report No 60

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid
2. The applicant	Baxter SA, Belgium
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium
4. the undertaken study:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	An Evaluation of the Discharge Readiness in Patients Undergoing Outpatient Laparoscopic Surgery: A Comparison of Desflurane, Propofol and Isoflurane I-653-27
6. Phase of clinical research	Phase IIIB
7. Time frame of clinical research	30 Sep 1992 – 20 Aug 1994
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: 240 evaluable patients Enrolled: 178 patients Completed: 171 patients
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	<ul style="list-style-type: none"> To evaluate the discharge readiness of patients receiving desflurane, propofol, or isoflurane undergoing outpatient laparoscopic surgical procedures.

11. Clinical research design

- To assess and compare the safety in terms of hemodynamic and clinical laboratory variables and adverse events of desflurane, propofol, and isoflurane in this patient population.

Open-label, randomized, parallel group, active-controlled, multi-center study.

12. Main inclusion criteria

ASA 1-3 females, ages 18 years of age or older undergoing elective laparoscopic surgery under general anesthesia. Females were required to be of non-childbearing potential, or practicing an FDA approved method of contraception, not breast feeding, and to have had a negative urine hCG pregnancy test within 24 hours prior to surgery. Patients were required to provide written, informed consent

13. Test medicinal product, method of administration, efficiency

Desflurane (end-tidal concentration) 6.0-7.5% with O₂ or 2.83-4.0% with 60% N₂O/O₂. Inhalation

14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency

Propofol/60% N₂O/O₂ up to 12 mg/kg/hr IV infusion for the first 15 minutes followed by up to 6.0 mg/kg/hr or Isoflurane/60% N₂O/O₂ (end tidal) concentration 0.5 - 0.65%

Inhalation

15. Concomitant therapy

- D-tubocurarine 3 mg/70 kg IV,
- Ketorolac 60 mg IM,
- Succinylcholine 1.5 mg/kg IV,
- Nitrous Oxide 60%,
- Vecuronium IV,
- Ephedrine IV prn,
- Neosynephrine IV prn,
- Atropine IV prn,
- Edrophonium 10-40 mg IV,
- Glycopyrrolate 8- 16 µ/kg IV,
- Droperidol 0.625 mg IV, and
- Fentanyl up to 1.5 µg/kg IV

16. Efficacy evaluation criteria

- Times from cessation of the anesthetic agents to the times the patients:
 - opened eyes, extubated (time from induction), able to respond

	<p>to commands, able to sit, stand, walk, and tolerate oral fluids, achieved an Aldrete score of 9-10, were judged fit for discharge.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean Aldrete PARS scores upon entry to the recovery room and at 10-minute intervals thereafter.
<p>17. Safety assessment criteria</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hemodynamic and respiratory variables • Clinical laboratory variables (serum chemistries and hematology) • ECG variables • Adverse Events
<ul style="list-style-type: none"> • 18. Statistical methods 	<p>The general linear model from SAS using site and anesthetic drug effects was used to analyze primary and secondary efficacy variables.</p>
<p>19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)</p>	<p>Mean age 27.3 to 35.2 years, mean weight 58.2 to 77.3 kg. There were no clinically significant or contributory to intergroup differences.</p>
<p>20. Efficiency results</p>	<p>There were significant differences among the treatment groups for 9 of the 16 emergence parameters. The desflurane/N₂O group had faster recoveries than desflurane alone and propofol/N₂O for the "following commands" group of parameters. Isoflurane/N₂O was faster than propofol/N₂O for eye opening and squeezing fingers.</p> <p>Propofol/N₂O was significantly faster than desflurane/N₂O for time to standing, walking, and drinking. Propofol/N₂O was significantly faster than desflurane and desflurane/N₂O for time to being judged fit for discharge.</p> <p>There was no significant difference for time to an Aldrete PARS score of 9-10. The mean Aldrete PARS score on arrival to the recovery room was significantly higher for propofol/N₂O than Isoflurane/N₂O but the numerical difference was very small. The actual time to discharge showed no significant differences.</p> <p>There were few statistical and no clinically</p>

significant differences in hemodynamic parameters, and no difference at all for concomitant medication use and intraoperative recall.

21. Safety results

There were numerically more total and drug related adverse events in the desflurane group than the other 3 groups. This was largely due to nausea. There were numerically more patients with any AE and with a drug related AE in the desflurane group but this did not reach a level of significance. All AEs were routine and expected. There were no significant differences for clinical laboratory evaluations or changes from baseline in physical examination or ECGs.

22. Conclusion (evaluation)

Desflurane/N₂O provided faster recovery times for following commands, while propofol/N₂O provided faster times to standing, walking, drinking, and being judged fit for discharge. The reasons for and clinical significance of these somewhat contrary findings are unclear.

Desflurane alone at a higher MAC produced more routine AEs, mostly nausea, but overall the treatment regimens were comparable in safety and tolerance.

All of the anesthetic regimens tested in this study provided safe and effective general anesthesia and relatively prompt emergence and recovery from anesthesia permitting timely discharge from the medical facility post operatively.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 16, 2024 18:53 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

(Name)

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 № 60

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина				
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія				
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія				
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Оцінка готовності до виписки у пацієнтів, які перенесли амбулаторну лапароскопічну операцію: порівняння десфлурану, пропофолу та ізофлурану I-653-27				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза ІІІВ				
7. Період проведення клінічного випробування	3 30 вересня 1992 року до 20 серпня 1994 року				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 240 пацієнтів, які надаються оцінці Включено в дослідження: 178 пацієнтів Завершили дослідження: 171 пацієнт				



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЯНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРСЬКА Н.В.**

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> • Оцінити готовність до виписки у пацієнтів, яким проводять амбулаторні лапароскопічні хірургічні процедури із застосуванням десфлурану, пропофолу або ізофлурану. • Оцінити та порівняти безпеку десфлурану, пропофолу та ізофлурану в даній популяції пацієнтів з точки зору гемодинамічних та клініко-лабораторних показників, а також небажаних явищ.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване багатоцентрове дослідження в паралельних групах з активним контролем.
12. Основні критерії включення	Жінки віком від 18 років зі статусом 1-3 за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА), яким проводять планову лапароскопічну операцію під загальним наркозом. Вимагалось, щоб жінки не мали дітородного потенціалу, або щоб вони застосовували схвалений FDA метод контрацепції, щоб вони не годували груддю, а також мали негативні результати тесту на вагітність з визначенням ХГЛ у сечі протягом 24 годин до операції. Пацієнти повинні були надати письмову інформовану згоду
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Десфлуран (концентрація наприкінці видиху) 6,0–7,5 % з O ₂ або 2,83–4,0 % з 60 % N ₂ O/O ₂ . Інгаляція
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Пропофол/60 % N₂O/O₂ у дозі до 12 мг/кг/годину внутрішньовенно протягом перших 15 хвилин з подальшим введенням у дозі до 6,0 мг/кг/годину або ізофлуран/60 % N₂O/O₂ (наприкінці видиху) у концентрації 0,5–0,65 %</p> <p>Інгаляція</p>
15. Супутня терапія	<ul style="list-style-type: none"> • D-тубокурарин 3 мг/70 кг внутрішньовенно, • Кеторолак 60 мг внутрішньом'язово, • Сукцинілхолін 1,5 мг/кг внутрішньовенно



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІАЧУЮ
КІВАУРС Н.В.

	<ul style="list-style-type: none"> • Закис азоту 60 %, • Векуроній внутрішньовенно, • Ефедрин внутрішньовенно за потребою, • Неосинефрин внутрішньовенно за потребою, • Атропін внутрішньовенно за потребою, • Едрофоній 10–40 мг внутрішньовенно, • Глікопіролат 8–16 мкг/кг внутрішньовенно, • Дроперидол 0,625 мг внутрішньовенно, і • Фентаніл до 1,5 мкг/кг внутрішньовенно
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Час від припинення введення анестетиків до часу, коли: <ul style="list-style-type: none"> ○ пацієнти відкрили очі, у них проведена екстубація (час після індукції), вони здатні реагувати на команди, здатні сидіти, стояти, ходити і утримувати рідини у порожнині рота, набрали 9–10 балів за шкалою Альдрета, були визнані придатними до виписки. • Середні бальна оцінка за шкалою Альдрета (Оцінка відновлення після анестезії (PARS)) при надходженні в післяопераційну палату і з 10-хвилинними інтервалами після цього.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Показники гемодинаміки і дихання • Клінічні лабораторні показники (біохімічні показники сироватки крові та гематологічні показники) • Змінні ЕКГ • Небажані явища
• 18. Статистичні методи	Для аналізу первинних і вторинних змінних ефективності була застосована загальна лінійна модель SAS, що використовує локалізацію та ефекти анестетиків.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Середній вік від 27,3 до 35,2 року, середня маса тіла від 48,2 до 77,3 кг. Клінічно значущих змін немає.



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРС Н.В.**

	<p>міжгрупових відмінностей виявлено не було.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Між групами лікування спостерігалися суттєві відмінності по 9 з 16 параметрів виходу із наркозу. У групі застосування десфлурану/N₂O спостерігалось швидше відновлення, ніж у групах застосування тільки десфлурану і пропофолу/N₂O, щодо групи параметрів «реакція на команди». У групі застосування ізофлурану/N₂O швидше, ніж у групі застосування пропофолу/N₂O, пацієнти відкривали очі і стискали пальці.</p> <p>Час до стояння, ходьби та можливості пити був значно коротший у групі застосування пропофолу/N₂O, ніж десфлурану/ N₂O. Час до придатності пацієнта до виписки був значно коротший у групі застосування пропофолу/N₂O, ніж у групах десфлурану та десфлурану/N₂O.</p> <p>Не було суттєвої різниці в часі до досягнення бальної оцінки за шкалою Альдрета (PARS) 9–10. Середня бальна оцінка за шкалою Альдрета (PARS) після надходження в післяопераційну палату була значно вищою для групи застосування пропофолу/N₂O, ніж ізофлурану/N₂O, але чисельна різниця була дуже невеликою. Фактичний час до виписки не мав суттєвих відмінностей.</p> <p>Була незначна кількість статистичних, але не було клінічно значущих відмінностей у гемодинамічних параметрах, а також не було жодної різниці щодо супутніх препаратів та пробудження під час оперативного втручання.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У групі десфлурану було зареєстровано чисельно більше небажаних явищ загалом і небажаних явищ, пов'язаних із застосуванням препарату, ніж у 3 інших групах. В основному це було пов'язано з нудотою. У групі десфлурану було чисельно більше пацієнтів із будь-яким небажаним явищем і з небажаним явищем, пов'язаним із застосуванням препарату, але це не досягло рівня значущості. Усі небажані явища були</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗА ІМ'ЯМ З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІАЧУЮ
КІНАУРС Н.В.**

	звичайними та очікуваними. Не було виявлено істотних відмінностей у клінічних лабораторних аналізах або змін у порівнянні з вихідним рівнем щодо фізикального обстеження або ЕКГ.
22. Висновок (заключення)	<p>Десфлуран/N₂O забезпечував швидше відновлення щодо реакції на команди, тоді як пропофол/N₂O забезпечував швидше відновлення щодо здатності стояти, ходити, пити, а також оцінки придатності до виписки. Причини та клінічне значення цих дещо протилежних результатів незрозумілі.</p> <p>Застосування тільки десфлурану у вищих концентраціях МАК спричиняло більшу кількість звичайних небажаних явищ, головним чином у вигляді нудоти, але загалом схеми лікування були порівнянними за безпекою та переносимістю.</p> <p>Для усіх схем анестезії, протестованих в цьому дослідженні, спостерігалася безпечна та ефективна загальна анестезія, відносно швидкі темпи виходу з наркозу та відновлення після наркозу, що дозволяло своєчасно виписати пацієнта з медичного закладу після операції.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підпис: Джессіка Сватек</p> <p>Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 18.01.2024 18:53 CST</p> <p>E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)</p> <p>_____ (П. І. Б.)</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
Кішуріс Н.В.

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products, submitted for state registration (re-registration), as well as expert review of material for changes to registration materials during the validity of the registration certificate (art. 4, section IV)

Clinical research report No 61

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid
2. The applicant	Baxter SA, Belgium
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium
4. the undertaken study:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	The Safety of Desflurane Versus Isoflurane in Patients with Coronary Artery Disease Undergoing Peripheral Vascular Surgery I-653-28
6. Phase of clinical research	Phase IV
7. Time frame of clinical research	28 Jul 1994 – 23 Jun 2003
8. Countries where the clinical research was conducted	Multicenter (23 centers)
9. The number of persons under investigation:	Planned: 288 patients enrolled to achieve 250 evaluable patients (n = 125/treatment group). Enrolled: 303 patients randomized. Treated: 269 patients (desflurane, 132 patients; isoflurane, 137 patients)

10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To compare the safety of desflurane to isoflurane in patients with coronary artery disease (CAD) undergoing peripheral vascular surgery in whom their peripheral vascular disease (PVD) was due to arteriosclerosis.
11. Clinical research design	Multicenter, open-label, parallel treatment, active-control study
12. Main inclusion criteria	Male or female patients, 18 years or older, with American Society of Anesthesiologists' (ASA) physical status II, III or IV, with CAD and undergoing peripheral vascular surgery.
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	Desflurane via inhalation in oxygen, titrated to clinical effect.
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	Isoflurane via inhalation in oxygen, titrated to clinical effect.
15. Concomitant therapy	Proportion of patients requiring concomitant medications during and after surgery; proportion of patients needing additional fentanyl during anesthesia maintenance was recorded.
16. Efficacy evaluation criteria	Mean duration of anesthesia; mean end-tidal inhalation agent concentration
17. Safety assessment criteria	Myocardial infarction; adverse events; clinical laboratory evaluations; hemodynamic and respiratory parameters; 12-lead ECGs; cardiac outcomes; concomitant medications; discharge readiness; anesthesia emergence.
18. Statistical methods	Summary statistics were calculated for demographics; inhaled anesthetic exposure measures; clinical laboratory parameters; hemodynamic and respiratory parameters; 12-lead ECG measures; discharge times; and emergence times by study period and/or time point. The treatment groups were compared using appropriate statistical tests (two-

19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)

sample t tests for continuous data; Fisher exact tests for categorical data).

The mean age (\pm SD) was 66.6 (\pm 9.7) years. There was a statistically significant ($p=0.02$) difference between treatment groups (desflurane, 68.0 \pm 8.6 years; isoflurane, 65.3 \pm 10.5 years) in mean age. This difference was not clinically relevant. Most patients were Caucasian (79.2%, 213/269) and male (77.3%, 208/269), with a predominant ASA physical status of III (79.2%, 213/269). No statistically significant differences were observed for gender, height, weight, body mass index (BMI), race/ethnicity, and ASA physical status between treatment groups

20. Efficiency results

There were no statistically significant differences between treatment groups for the mean duration of anesthesia (desflurane, 4.5 \pm 1.9 h vs. isoflurane, 4.3 \pm 1.8 h) or mean end-tidal inhalation agent concentration (expressed as age-adjusted MAC equivalents) (desflurane, 0.8 \pm 0.2 MAC; isoflurane 0.7 \pm 0.2 MAC). Rates of concomitant medication administration were similar between the treatment groups.

There were no statistically significant differences between the treatment groups in the frequency of intraoperative (primary analysis) or postoperative myocardial ischemia on continuous, 2-lead Holter ECG monitoring. There were no clinically meaningful differences between the treatment groups in the duration or severity of detected myocardial ischemia.

21. Safety results

The incidences of AEs (desflurane, 82.6% vs. isoflurane, 77.4%) and SAEs (desflurane, 13.6% vs. isoflurane, 13.1%) were also comparable between the treatment groups. The incidence of MI AEs was relatively low (4.8%, 13/269) in this high-risk population

22. Conclusion (evaluation)

- When combined with opioids during induction, desflurane and isoflurane were statistically and clinically comparable with regard to cardiac ischemia when

used for anesthesia in patients with CAD undergoing peripheral vascular surgery.

- The induction period was the higher risk period for ischemic events on an event per hour basis, while the longer recovery period was the higher risk period for overall ischemic events.
- The incidences of MI (4.8%) and renal complications (2.2%) in this high-risk population were relatively low; and no cerebrovascular accidents were reported.
- Both anesthetics were well tolerated in this patient population.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 18:53 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

(Name)

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 № 61

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина				
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія				
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія				
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Безпека застосування десфлурану порівняно з ізофлураном пацієнтам з ішемічною хворобою серця, яким проводять операцію на периферичних судинах I-653-28				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза IV				
7. Період проведення клінічного випробування	З 28 липня 1994 року до 23 червня 2003 року				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Багатоцентрове дослідження (23 центри)				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: включення в дослідження 288 пацієнтів для досягнення кількості пацієнтів, які піддаються оцінці, на рівні 250 пацієнтів (n = 125 / група лікування).				



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗІ ЗДАНОЮ ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
Кінауріс Н.В.**

	<p>Включено в дослідження: рандомізовано 303 пацієнти.</p> <p>Проліковано: 269 пацієнтів (десфлуран – 132 пацієнти; ізофлуран – 137 пацієнтів)</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти безпеку застосування десфлурану та ізофлурану пацієнтам з ішемічною хворобою серця (ІХС), яким проводять операцію на периферичних судинах і у яких захворювання периферичних судин (ЗПС) було викликане атеросклерозом.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове відкрите дослідження з паралельним лікуванням та активним контролем
12. Основні критерії включення	Пацієнти чоловічої або жіночої статі, віком 18 років і старше, з фізикальним статусом II, III або IV за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА), з ІХС, яким проводять операцію на периферичних судинах.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Десфлуран інгаляційно в кисні, титруючи до клінічного ефекту.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ізофлуран інгаляційно в кисні, титруючи до клінічного ефекту.
15. Супутня терапія	Була зареєстрована частка пацієнтів, які потребують застосування супутніх препаратів під час і після операції; частка пацієнтів, які потребують додаткового застосування фентанілу під час підтримки анестезії.
16. Критерії оцінки ефективності	Середня тривалість анестезії; середня концентрація інгаляційного препарату наприкінці видиху
17. Критерії оцінки безпеки	Інфаркт міокарда; небажані явища; клініко-лабораторні показники; параметри гемодинаміки і дихання; ЕКГ у 12 відведеннях; ускладнення в післяопераційному періоді



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРС Н.В.**

	супутні препарати; готовність до виписки; вихід з анестезії.
18. Статистичні методи	Зведені статистичні дані були розраховані для демографічних показників; показників експозиції інгаляційних анестетиків; клінічних лабораторних показників; гемодинамічних і респіраторних параметрів; показників ЕКГ у 12 відведеннях; часу виписки; часу виходу з анестезії в розбивці за періодом дослідження та/або моментом часу. Групи лікування порівнювали з використанням відповідних статистичних тестів (t-критерії з двома вибірками для безперервних даних; точні тести Фішера для категоріальних даних).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Середній вік (\pm СВ) становив 66,6 (\pm 9,7) року. Спостерігалася статистично значуща ($p = 0,02$) різниця між групами лікування (десфлуран – 68,0 \pm 8,6 року; ізофлуран – 65,3 \pm 10,5 року) стосовно середнього віку. Ця різниця не була клінічно значущою. Більшість пацієнтів були європеїдами (79,2 %, 213/269) і чоловіками (77,3 %, 208/269), з переважаючим фізикальним статусом III за шкалою АТА (79,2 %, 213/269). Між групами лікування не спостерігалася статистично значущих відмінностей за статтю, зростом, масою тіла, індексом маси тіла (ІМТ), расовою/етнічною приналежністю та фізикальним статусом за шкалою АТА
20. Результати ефективності	Не спостерігалася статистично значущих відмінностей між групами лікування за середньою тривалістю анестезії (десфлуран 4,5 \pm 1,9 год порівняно з ізофлураном 4,3 \pm 1,8 год) або середньою концентрацією інгаляційного препарату наприкінці видиху (вираженою в еквівалентах МАК з поправкою на вік) (десфлуран 0,8 \pm 0,2 МАК, ізофлуран 0,7 \pm 0,2 МАК). Частота супутнього застосування препаратів була однаковою в групах лікування.



Не спостерігалася статистично значущих відмінностей між групами лікування за

**Переклад зроблено
з оригіналу
Достовірність
перекладу засвічено
Кінауріс Н.В.**

	<p>частотою інтраопераційної (первинний аналіз) або післяопераційної ішемії міокарда при безперервному холтеровському моніторингу ЕКГ у 2 відведеннях. Не спостерігалось клінічно значущих відмінностей між групами лікування за тривалістю або тяжкістю виявленої ішемії міокарда.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Частота виникнення небажаних явищ (десфлуран 82,6 % порівняно з ізофлураном 77,4 %) та серйозних небажаних явищ (десфлуран 13,6 % порівняно з ізофлураном 13,1 %) також була порівнянна між групами лікування. Частота інфаркту міокарда була відносно низькою (4,8 %, 13/269) у цій популяції високого ризику</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • У комбінації з опіоїдами під час індукції десфлуран та ізофлуран були статистично та клінічно порівнянними щодо серцевої ішемії при застосуванні для анестезії пацієнтам з ІХС, яким проводять операцію на периферичних судинах. • Період індукції був періодом більш високого ризику ішемічних явищ у розрахунку кількості явищ на годину, тоді як більш тривалий період відновлення був періодом більш високого ризику для загальної кількості ішемічних явищ. • Частота інфаркту міокарда (4,8 %) і ниркових ускладнень (2,2 %) у цій популяції високого ризику була відносно низькою, а про порушення мозкового кровообігу не повідомлялося. • Обидва анестетики добре переносилися цією популяцією пацієнтів.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Підпис: Джессіка Сватек

Електронний підпис: Джессіка Сватек
Підстава: Я затверджую цей документ
Дата: 18.01.2024 18:53 CST

E-mail: jessica_swatek@baxter.com (підпис)



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНЬ З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУВ
КІНАУРСЬ Н.В.**

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products,
submitted for state registration (re-registration),
as well as expert review of material for changes to registration materials
during the validity of the registration certificate
(art. 4, section IV)

Clinical research report No 62

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid
2. The applicant	Baxter SA, Belgium
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium
4. the undertaken study:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	The Comparative Anesthetic Effects of Desflurane and Isoflurane on Cerebrospinal Fluid Pressure During Neuroanesthesia in Patients with Intracranial Tumors I-653-29
6. Phase of clinical research	Phase III
7. Time frame of clinical research	10 May 1994 – 4 Dec 1998
8. Countries where the clinical research was conducted	United States and Canada
9. The number of persons under investigation:	Planned: 40 patients Actual: Entered – 36 patients Completed – 36 patients

10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To evaluate the effects of desflurane (at 1.2 MAC), versus isoflurane (1.2 MAC), on cerebrospinal fluid pressure (CSFP) and cerebral perfusion pressure (CPP) in patients undergoing elective craniotomy for space-occupying lesions, when anesthesia is induced with barbiturates and the patients are maintained under hypocapnic conditions. The study also examined recovery times for, and safety of, the two anesthetics in this setting.
11. Clinical research design	Multicenter, open-label, randomized, parallel-comparison, active-control study
12. Main inclusion criteria	Anesthesia of patients with intracranial tumors undergoing craniotomies
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	Desflurane by inhalation; mean dose of 1.0 MAC (actual dose administered) during period prior to incision of the dura, titrated to effect thereafter.
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	Isoflurane in air/O ₂ ; mean dose of 1.1 MAC (actual dose administered) during period prior to incision of the dura, titrated to effect thereafter.
15. Concomitant therapy	A history of all medications taken within the four weeks prior to the study was recorded at the screening visit. The patient received no premedication other than steroids before surgery, dexamethasone 10 mg IV was given 90 minutes before surgery. Induction proceeded with preoxygenation; thiopental up to 7 mg/kg followed by vecuronium 0.1-0.15 mg/kg and fentanyl up to 2 ug/kg IV. Additional doses of vecuronium were given throughout the procedure to maintain neuromuscular blockade. After intubation, anesthesia with either desflurane or isoflurane (at 1.2 MAC) on air/O ₂ was maintained with midazolam 0.15 mg/kg/hr until the lumbar catheter or the ventricular drainage catheter was placed. At that time, the midazolam infusion was discontinued. After the dura was incised, there were no restrictions on other perioperative or postoperative medications.

16. Efficacy evaluation criteria

Primary efficacy parameters were maximum change from baseline for CSFP and CPP. Secondary efficacy parameters included systolic blood pressure (SBP); diastolic blood pressure (DBP); mean arterial pressure (MAP) and heart rate during each of three periods: induction to incision of the dura, incision of the dura to end of surgery and the recovery period as well as mean and peak end-tidal inhalation agent and CO₂ concentrations required to maintain blood pressure and heart rate within 20% of baseline; mean end-tidal concentration of the inhalation agent at the end of anesthesia; and emergence times (time to eye opening, time response to commands and time to recovery room discharge).

17. Safety assessment criteria

Safety endpoints included adverse event rates, changes in clinical laboratory parameters, electrocardiogram (ECG) changes, and need for concomitant medications.

18. Statistical methods

Summary statistics were calculated for the absolute values and change from baseline for the hemodynamic parameters during each of the three periods. Maximum positive and negative changes from baseline for each period and the change between the values when maximum CSFP and minimum CSFP occurred were calculated. Summary statistics were calculated for mean and peak end-tidal inhalation agent and CO₂ concentrations required to maintain blood pressure and heart rate within 20% of baseline and for the end-tidal inhalation agent concentration at the end of anesthesia. Summary statistics were also calculated for the three emergence parameters. Two sample t tests were performed for all of the secondary efficacy parameters to determine whether there were any differences between the treatment groups.

A Fisher exact test was used to compare the percentage of patients who required fentanyl to treat blood pressure or heart rate increases (above 20% over baseline) during anesthesia. The dose of fentanyl and time from induction to first administration of fentanyl were compared with a two-sample t test. The

percent of patients requiring medications to treat increases or decreases in blood pressure or heart rate, and those requiring medication to decreased CSFP was compared with Fisher exact tests.

Summary statistics were calculated for ECG abnormalities and clinical laboratory parameters (and shift tables were prepared for the latter). The number and percent of patients requiring concomitant medications were calculated for each of the defined periods. The incidences of all types of adverse events were calculated.

19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)

Age: mean 54.5 years; Gender: 64% females, 36% males; Race: 81% Caucasian, 17% Black, 3% Hispanic; Height: mean 167.0 cm; Weight: mean 76.4 kg; ASA Status 58% ASA II, 42% ASA III.

20. Efficiency results

The effects of desflurane and isoflurane, administered at 1 MAC during the CSFP measurement period (period from start of the inhalation agent until incision of the dura), on CSFP and CPP were comparable. No clinically meaningful rise in CSFP was seen during the administration of either agent. CPP decreased from baseline similarly after the start of both agents, mainly mirroring decreases in MAP in both groups.

There were no clinically meaningful differences between the treatment groups in blood pressure or heart rate during or after surgery.

There were no differences between treatment groups the need for fentanyl or concomitant medications that effect blood pressure, heart rate or CSFP.

There were no differences between treatments for recovery times or for intraoperative recall.

Desflurane administered at 1 MAC under hypocapnic conditions during neurosurgery does not produce an increase in CSFP in patients with space-occupying lesions, when compared to isoflurane at the same dose. The effects of desflurane are comparable to those

21. Safety results

of isoflurane at equipotent concentrations in the neurosurgical setting.

Fifteen (83%) patients who received desflurane and 14 (78%) patients who received isoflurane experienced one or more adverse event(s) during the study. The most frequently occurring adverse events were those affecting the cardiovascular, digestive, and nervous systems.

The only adverse events that were considered at least possibly related to study drug occurred in

the cardiovascular and digestive systems. These events were evenly distributed between the treatment groups. Four patients treated with isoflurane experienced serious adverse events during the study compared to two patients treated with desflurane. None of the serious adverse events were considered related to either study drug. Two of the serious adverse events resulted in death, one in each treatment group. Both deaths occurred more than ten days after surgery.

Mean pre-study and post-study values for hematology and blood chemistry parameters, as well as changes from baseline, for all parameters were similar between both treatment groups.

Preoperative and postoperative ECG results were comparable. The numbers of patients that required concomitant medications in each treatment group were comparable in all periods.

22. Conclusion (evaluation)

Desflurane, administered at 1.0 MAC, is as efficacious and safe as isoflurane in neurosurgical procedures in patients with space-occupying tumors, when hypocapnic conditions are employed to control intracranial pressure.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 16:53 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

(Name)

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 № 62

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина				
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія				
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія				
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльні анестетичні ефекти десфлурану та ізофлурану щодо тиску спинномозкової рідини під час нейроанестезії у пацієнтів із внутрішньочерепними пухлинами I-653-29				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III				
7. Період проведення клінічного випробування	З 10 травня 1994 року до 4 грудня 1998 року				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США та Канада				
9. Кількість досліджуваних	запланована: 40 пацієнтів Фактична:				



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАХУРС Н.В.**

	Були включені в дослідження – 36 пацієнтів Завершили дослідження – 36 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити ефекти десфлурану (при 1,2 МАК) порівняно з ізофлураном (1,2 МАК) щодо тиску спинномозкової рідини (ТСМР) і церебрального перфузійного тиску (ЦПТ) у пацієнтів, яким проводять планову трепанацію черепа з приводу об'ємних уражень, коли анестезія індукується барбітуратами і пацієнти утримуються в гіпокапнічних умовах. У дослідженні також оцінювали безпеку та час відновлення після застосування двох анестетиків у цих умовах.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове відкрите рандомізоване дослідження з паралельним порівнянням і активним контролем
12. Основні критерії включення	Анестезія пацієнтів з внутрішньочерепними пухлинами, яким проводять краніотомию
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Десфлуран інгаляційно; середня доза 1,0 МАК (фактична введена доза) в період розрізу твердої мозкової оболонки, після чого її титрують для досягнення ефекту.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ізофлуран у повітрі/O ₂ ; середня доза 1,1 МАК (фактична введена доза) в період розрізу твердої мозкової оболонки, після чого її титрують для досягнення ефекту.
15. Супутня терапія	Під час скринінгового візиту були задокументовані всі препарати, що застосовувалися протягом чотирьох тижнів перед дослідженням. Пацієнти не отримували жодної премедикації, крім стероїдів, перед операцією, дексаметазон в дозі 10 мг внутрішньовенно вводили за 90 хвилин до операції. Індукція протікала з попередньою оксигенацією; тіопентал вводили в дозі до 7 мг/кг, потім векуроній 0,1–0,15 мг/кг і фентаніл у дозі до 2 мікг/кг внутрішньовенно. Протягом усієї



**Переклад зроблено
з оригіналу
Достовірність
перекладу засвічано
Кінауріс Н.В.**

	<p>процедури вводили додаткові дози векуронію для підтримки нервово-м'язової блокади. Після інтубації проводили анестезію десфлураном або ізофлураном (у дозі 1,2 МАК) з повітрям/O₂ плюс мідазолам у дозі 0,15 мг/кг/годину до встановлення поперекового катетера або дренажного катетера шлуночка. У цей час інфузію мідазоламу припиняли. Після розсічення твердої мозкової оболонки не було жодних обмежень на інші періопераційні або післяопераційні лікарські засоби.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Основними параметрами ефективності були максимальні зміни порівняно з вихідним рівнем для ТСМР та ЦПТ. Вторинні параметри ефективності включали систолічний артеріальний тиск; діастолічний артеріальний тиск; середній артеріальний тиск та частоту серцевих скорочень протягом кожного з трьох періодів: від індукції до розрізу твердої мозкової оболонки, від розрізу твердої мозкової оболонки до закінчення операції та протягом періоду відновлення, а також середнє та пікове значення концентрації інгаляційного агента і CO₂ наприкінці видиху, необхідні для підтримки артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у межах 20 % від вихідного рівня; середня концентрація інгаляційного агента наприкінці видиху в кінці анестезії; час виходу із наркозу (час до відкриття очей, час до реакції на команди та час до направлення до післяопераційної палати).</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Кінцеві точки безпеки включали частоту небажаних явищ, зміни клінічних лабораторних показників, зміни електрокардіограми (ЕКГ) та потребу в супутніх препаратах.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Зведені статистичні дані були розраховані для абсолютних значень і змін гемодинамічних параметрів в порівнянні з вихідним рівнем протягом кожного з трьох періодів. Були розраховані максимальні позитивні та негативні зміни від вихідного рівня для кожного періоду,</p>



**Переклад зроблено
вг/дн з оригіналу
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
Кінауріс Н. В.**

а також зміна між значеннями параметрів, коли реєструвався максимальний ТСМР та мінімальний ТСМР. Зведені статистичні дані були розраховані для середньої і пікової концентрацій інгаляційного агента і CO_2 наприкінці видиху, необхідних для підтримки артеріального тиску і частоти серцевих скорочень в межах 20 % від вихідного рівня, а також для концентрації інгаляційного агента наприкінці видиху в кінці анестезії. Зведені статистичні дані були також розраховані для трьох параметрів виходу із наркозу. Був використаний t-критерій з двома вибірками для всіх вторинних параметрів ефективності, щоб визначити, чи були якісь відмінності між групами лікування.

Точний тест Фішера був використаний для порівняння відсотка пацієнтів, яким був потрібен фентаніл для усунення підвищення артеріального тиску або частоти серцевих скорочень (більш ніж на 20 % від вихідного рівня) під час анестезії. Дозу фентанілу та час від індукції до першого введення фентанілу порівнювали з використанням t-критерію з двома вибірками. Відсоток пацієнтів, які потребували застосування препаратів для усунення підвищення або зниження артеріального тиску або частоти серцевих скорочень, і тих, які потребували застосування препаратів для зниження ТСМР, порівнювали за допомогою точних тестів Фішера.

Були розраховані зведені статистичні дані по відхиленням на ЕКГ і клініко-лабораторними показниками (для останніх були підготовлені таблиці змін). Кількість і відсоток пацієнтів, які потребували застосування супутніх препаратів, були розраховані для кожного з визначених періодів. Були розраховані частоти всіх типів небажаних явищ.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)

Середній вік: 54,5 року; стать: 64 % жінок, 36 % чоловіків; етнічне походження: 81 % європеоїдів, 17 % негроїдів, 3 % іспанців, походження середній зріст: 167,0 см; середній маса



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
37 ЛАС ОРАМ МІЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРІС Н. В**

	тіла: 76,4 кг; статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА): 58 % АТА II, 42 % АТА III.
20. Результати ефективності	<p>Ефекти десфлурану та ізофлурану, що вводяться в дозі 1 МАК протягом періоду вимірювання ТСМР (період від початку інгаляції препарату до розрізу твердої мозкової оболонки), щодо рівнів ТСМР та ЦПТ були порівнянними. При застосуванні обох препаратів не спостерігалось клінічно значущого підвищення ТСМР. ЦПТ знижувався порівняно з вихідним рівнем аналогічним чином після початку введення обох препаратів, в основному відображаючи зниження середнього АТ в обох групах.</p> <p>Клінічно значущих відмінностей між групами лікування в показниках артеріального тиску або частоти серцевих скорочень під час або після операції виявлено не було.</p> <p>Між групами лікування не було відмінностей у необхідності застосування фентанілу або супутніх препаратів, що впливають на артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень або ТСМР.</p> <p>Не було різниці між методами лікування ні за часом відновлення, ні за частотою пробудження під час оперативного втручання.</p> <p>Десфлуран, що вводиться в дозі 1 МАК в умовах гіпокапнії під час нейрохірургії, не спричиняє збільшення ТСМР у пацієнтів з об'ємними ураженнями порівняно з ізофлураном в тій же дозі. Ефекти десфлурану порівнянні з ефектами ізофлурану в еквівалентних концентраціях в нейрохірургічній практиці.</p>
21. Результати безпеки	<p>У п'ятнадцяти (83 %) пацієнтів, які отримували десфлуран, і у 14 (78 %) пацієнтів, які отримували ізофлуран, під час дослідження спостерігалось одне або кілька небажаних явищ. Найчастішими небажаними явищами були явища з боку</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРІС Н.В. h**

серцево-судинної, травної та нервової систем.

Небажані явища, які вважалися, принаймні можливо, пов'язаними з досліджуваним препаратом, були з боку серцево-судинної та травної систем. Ці явища були рівномірно розподілені між групами лікування. У чотирьох пацієнтів, які отримували ізофлуран, під час дослідження спостерігалися серйозні небажані явища порівняно з двома пацієнтами, які отримували десфлуран. Жодне із серйозних небажаних явищ не вважалося пов'язаним із жодним досліджуваним препаратом. Два серйозних небажаних явища призвели до летального результату, по одному в кожній групі лікування. Обидва летальні випадки сталися більш ніж через десять днів після операції.

Середні значення гематологічних і біохімічних показників крові до і після дослідження, а також зміни в порівнянні з вихідним рівнем за всіма параметрами були однаковими в обох групах лікування.

Результати ЕКГ до та після операції були порівнянними. Кількість пацієнтів, які потребували застосування супутніх препаратів, в кожній групі лікування була порівнянною в усі періоди.

22. Висновок (заключення)

Десфлуран, що вводиться в дозі 1,0 МАК, є таким само ефективним і безпечним, як і ізофлуран, при нейрохірургічних втручаннях у пацієнтів з об'ємними пухлинами, коли для контролю внутрішньочерепного тиску використовуються гіпокапічні умови.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Підпис: Джессіка Сватек

Електронний підпис: Джессіка Сватек
Підстава: Я затверджую цей документ
Дата: 18.01.2024 18:53 CST

E-mail: jessica_svatek@baxter.com (підпис)



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЯНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРСЬ Н.В.**

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products, submitted for state registration (re-registration), as well as expert review of material for changes to registration materials during the validity of the registration certificate (art. 4, section IV)

Clinical research report No 63

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid
2. The applicant	Baxter SA, Belgium
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium
4. the undertaken study:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	Potential of Vecuronium by Desflurane and Isoflurane in Normal Healthy Subjects: Dose-Response and Recovery of Neuromuscular Function I-653-30
6. Phase of clinical research	Phase IV
7. Time frame of clinical research	November 1993 – March 1994
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: 8 subjects Enrolled: 11 subjects Completed: 8 subjects
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To assess the dose-response relationship for vecuronium during desflurane versus isoflurane anesthesia and to observe the recovery of neuromuscular function during

	decreases in end-tidal concentration of desflurane versus isoflurane.
11. Clinical research design	Open-label, randomized, two-period crossover
12. Main inclusion criteria	Normal, healthy, 18-40 year-old, male or female subjects
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	Desflurane, 1.25 MAC (then decreased to 0.75 and 0.25 MAC; end-tidal), inhalation
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	Isoflurane, 1.25 MAC (then decreased to 0.75 and 0.25 MAC; end-tidal), inhalation
15. Concomitant therapy	Concomitant medication during anesthesia was to be limited to intravenous fentanyl (50 to 200 μg maximum), if needed for additional anesthesia.
16. Efficacy evaluation criteria	Dose-response: peak twitch tension depression after initial 10/ $\mu\text{g}/\text{kg}$ dose of vecuronium; vecuronium doses producing 50%, 90% and 95% twitch tension depression (ED_{50} , ED_{90} , and ED_{95} ; primary efficacy variables); vecuronium infusion rate needed to maintain stable 80-90% twitch depression. Neuromuscular function recovery: change in twitch tension, plateau twitch tension, and 90% response time to reach plateau after specified decreases in anesthetic concentration. Plasma vecuronium concentration: overall maximum and average concentrations (C_{max} and C_{ave}) during anesthesia; C_{ave} at each anesthetic concentration
17. Safety assessment criteria	Adverse events; hemodynamic and respiratory parameters; core body temperature
18. Statistical methods	Summary statistics calculated for all continuous variables. Frequencies calculated for all categorical variables. Vecuronium ED_{50} , ED_{90} , and ED_{95} , and overall vecuronium C_{max} , analyzed by analysis of variance (ANOVA) for two-period crossover design (treatment, sequence, subject-within-sequence and period as factors). Hemodynamic and respiratory parameters and core temperature averaged (for periods

during and after anesthesia) and key parameters analyzed by analysis of covariance (baseline, sequence, subject-within-sequence, period and treatment as factors) or analysis of variance (with sequence, subject-within-sequence, period and treatment as factors). Frequency tables prepared for adverse events.

19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)

There were no statistically significant differences between the two treatment sequences

Desflurane:

Mean age (yr): 29

Mean height (cm): 168

Mean weight (kg): 65.0

Sex (male/female): 2/2

Race (Asian/Caucasian/other): 1/2/1

Isoflurane:

Mean age (yr): 28

Mean height (cm): 177

Mean weight (kg): 68.9

Sex (male/female): 3/1

Race (Asian/Caucasian/other): 0/4/0

20. Efficiency results

The vecuronium ED₅₀, ED₉₀, and ED₉₅ for twitch tension depression (primary efficacy variables) were statistically significantly lower (14-19%; $p < 0.01$) during desflurane anesthesia than during isoflurane anesthesia. The mean peak twitch response after the initial 10 ug/kg dose of vecuronium was 33% lower during desflurane anesthesia than during isoflurane anesthesia. The vecuronium infusion rate required to maintain stable twitch depression in the 80-90% range at the 1.25 MAC anesthetic concentration was 22% lower during desflurane anesthesia than during isoflurane anesthesia.

The abrupt reduction of end-tidal anesthetic concentration from 1.25 MAC to 0.75 MAC during continuous, constant-rate vecuronium infusion produced small, similar increases in twitch tension and similar 90% response times with both anesthetics. The further abrupt end-tidal anesthetic concentration reduction from 0.75 MAC to 0.25 MAC during continuous, constant-rate vecuronium infusion produced a markedly greater increase in twitch tension, but a longer 90%

response time, during desflurane anesthesia than during isoflurane anesthesia.

The overall plasma vecuronium concentrations were lower during desflurane anesthesia (mean \pm sd = 123 \pm 25 ng/ml for C_{max} and 108 \pm 22 ng/ml for C_{ave}) than during isoflurane anesthesia (mean \pm sd = 144 \pm 38 ng/ml for C_{max} and 134 \pm 36 ng/ml for C_{ave}). The difference for C_{max} was statistically significant ($p < 0.05$). This difference appeared to be attributable to the lower vecuronium infusion rate required during desflurane anesthesia than during isoflurane anesthesia to maintain the same level of neuromuscular blockade.

21. Safety results

Mean average systolic blood pressure, diastolic blood pressure and mean arterial blood pressure were statistically significantly higher during desflurane anesthesia than during isoflurane anesthesia, although both were decreased from baseline, as expected. These differences were not considered clinically significant. There were no statistically significant differences for heart rate, oxygen saturation or end-tidal carbon dioxide partial pressure during anesthesia, and no statistically significant differences for the blood pressures, heart rate or oxygen saturation after anesthesia. Core body temperatures were comparable during desflurane and isoflurane anesthesia.

22. Conclusion (evaluation)

Desflurane produces a statistically significantly greater potentiation of vecuronium's neuromuscular effect than isoflurane does at equivalent end-tidal anesthetic concentrations. Adequate neuromuscular blockade may be achieved at lower doses or infusion rates of vecuronium during desflurane anesthesia than during isoflurane anesthesia. The study results indicate comparable safety between desflurane and isoflurane.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 10:53 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

(Name)

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 № 63

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина				
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія				
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія				
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Посилення ефектів векуронію десфлураном та ізофлураном у здорових добровольців: залежність «доза-ефект» та відновлення нервово-м'язової функції I-653-30				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза IV				
7. Період проведення клінічного випробування	3 листопада 1993 року до березня 1994 року				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 8 добровольців Були включені в дослідження: 11 добровольців Завершили дослідження: 8 добровольців				



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗІТІМ З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРС Н.В.

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити залежність «доза-ефект» векуронію при анестезії десфлураном порівняно з ізофлураном та простежити відновлення нервово-м'язової функції при зниженні концентрації десфлурану порівняно з ізофлураном наприкінці видиху.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване перехресне дослідження з двома періодами
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці віком 18–40 років, чоловіки та жінки
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Десфлуран, 1,25 МАК (з подальшим зниженням до 0,75 і 0,25 МАК; наприкінці видиху), інгаляційно
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ізофлуран, 1,25 МАК (з подальшим зниженням до 0,75 і 0,25 МАК; наприкінці видиху), інгаляційно
15. Супутня терапія	Супутнє медикаментозне лікування під час анестезії повинно було бути обмежене внутрішньовенним введенням фентанілу (максимум 50–200 мкг), якщо це необхідно для додаткової анестезії.
16. Критерії оцінки ефективності	Залежність «доза-ефект»: пікове зниження м'язового скорочення після початкової дози векуронію 10 мкг/кг; дози векуронію, що спричиняють зниження величини м'язового скорочення на 50 %, 90 % і 95 % (ED_{50} , ED_{90} і ED_{95} ; основні змінні ефективності); швидкість інфузії векуронію, необхідна для підтримки стабільного пригнічення величини м'язового скорочення на 80–90 %. Відновлення нервово-м'язової функції: зміна м'язового скорочення, плато м'язового скорочення і час для досягнення плато на рівні 90 % після зазначеного зниження концентрації анестетика. Концентрація векуронію в плазмі: загальна максимальна та середня концентрації (C_{max} і C_{ave}) під час анестезії; C_{ave} при кожній концентрації анестетика
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища; показники гемодинаміки і дихання; центральна температура тіла



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРСЬКА Н.В.**

18. Статистичні методи	<p>Зведена статистика, розрахована для всіх безперервних змінних. Частоти, розраховані для всіх категоріальних змінних. Дози векуронію ED₅₀, ED₉₀ і ED₉₅, а також загальна концентрація векуронію C_{max}, проаналізовані за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA) для дизайну перехресного дослідження з двома періодами (з наступними факторами: препарат, послідовність, добровольці, згруповані за фактором послідовності, та період). Гемодинамічні і респіраторні параметри та центральна температура тіла усереднювалися (для періодів під час та після анестезії), а ключові параметри аналізувалися за допомогою коваріаційного аналізу (з наступними факторами: вихідний рівень, послідовність, добровольці, згруповані за фактором послідовності, період та препарат) або дисперсійного аналізу (з наступними факторами: послідовність, добровольці, згруповані за фактором послідовності, період та препарат). Таблиці частоти небажаних явищ.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Не було статистично значущих відмінностей між двома послідовностями лікування</p> <p>Десфлуран: Середній вік (роки): 29 Середній зріст (см): 168 Середня маса тіла (кг): 65,0 Стать (чоловіки/жінки): 2/2 Етнічне походження (монголоїди/європеїди/інші): 1/2/1</p> <p>Ізофлуран: Середній вік (роки): 28 Середній зріст (см): 177 Середня маса тіла (кг): 68,9 Стать (чоловіки/жінки): 3/1 Етнічне походження (монголоїди/європеїди/інші): 0/4/0</p>
20. Результати ефективності	<p>Дози векуронію ED₅₀, ED₉₀ і ED₉₅ для пригнічення м'язового скорочення (основні змінні ефективності) були статистично значущо нижчими (14–19 %; $p < 0,01$) під час анестезії десфлураном, ніж під час анестезії ізозфлураном. Середня пікова реакція подорожувала</p>



**Десфлуран зроблено
згідно з офіційним
Достовірність
Перекладу засвіачу
Кінауріс Н.В.**

скорочення після початкової дози векуронію 10 мкг/кг була на 33 % нижчою під час анестезії десфлураном, ніж під час анестезії ізофлураном. Швидкість інфузії векуронію, необхідна для підтримки стабільного пригнічення величини м'язового скорочення у діапазоні 80–90 % при концентрації анестетика 1,25 МАК була на 22 % нижчою під час анестезії десфлураном, ніж під час анестезії ізофлураном.

Різде зниження концентрації анестетика наприкінці видиху з 1,25 МАК до 0,75 МАК під час безперервної інфузії векуронію з постійною швидкістю призводило до невеликого аналогічного збільшення величини м'язового скорочення і аналогічного часу реакції на рівні 90 % при застосуванні обох анестетиків. Подальше різке зниження концентрації анестетика наприкінці видиху з 0,75 МАК до 0,25 МАК під час безперервної інфузії векуронію з постійною швидкістю призводило до помітно більшого підвищення величини м'язового скорочення, але довшого часу реакції на рівні 90 % під час анестезії десфлураном, ніж під час анестезії ізофлураном.

Загальна концентрація векуронію в плазмі крові була нижчою під час анестезії десфлураном (середнє значення \pm СВ = 123 ± 25 нг/мл для C_{\max} і 108 ± 22 нг/мл для C_{ave}), ніж під час анестезії ізофлураном (середнє значення \pm СВ = 144 ± 38 нг/мл для C_{\max} і 134 ± 36 нг/мл для C_{ave}). Різниця для C_{\max} була статистично значущою ($p < 0,05$). Ця різниця, імовірно, пояснюється меншою швидкістю інфузії векуронію, необхідною під час анестезії десфлураном, ніж під час анестезії ізофлураном для підтримки однакового рівня нервово-м'язової блокади.

21. Результати безпеки

Середній систолічний артеріальний тиск, діастолічний артеріальний тиск і середній артеріальний тиск були статистично значущо вищими під час анестезії десфлураном, ніж під час анестезії ізофлураном, хоча в обох випадках були



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
З ДАНОГО ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІАЧУВ
Кінауріс Н.В.

	<p>знижені відносно вихідного рівня, як і очікувалося. Ці відмінності не вважалися клінічно значущими. Не було статистично значущих відмінностей у частоті серцевих скорочень, насиченні киснем або парціальному тиску вуглекислого газу наприкінці видиху під час анестезії, а також статистично значущих відмінностей у артеріальному тиску, частоті серцевих скорочень або насиченні киснем після анестезії. Центральні температури тіла були порівнянні під час анестезії десфлураном та ізофлураном.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Десфлуран спричиняє статистично значуще більше посилення нервово-м'язового ефекту векуронію, ніж ізофлуран, при еквівалентних концентраціях анестетика наприкінці видиху. Адекватна нервово-м'язова блокада може бути досягнута при менших дозах або швидкості інфузії векуронію під час анестезії десфлураном, ніж під час анестезії ізофлураном. Результати дослідження демонструють порівнянну безпеку десфлурану та ізофлурану.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>Підпис: Джессіка Сватек Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 18.01.2024 18:53 CST</p> <p>E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)</p> <p>_____ (П. І. Б.)</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРС Н.В.**

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products, submitted for state registration (re-registration), as well as expert review of material for changes to registration materials during the validity of the registration certificate (art. 4, section IV)

Clinical research report No 64

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid
2. The applicant	Baxter SA, Belgium
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium
4. the undertaken study:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	Potential of Vecuronium by Desflurane and Isoflurane in Normal Healthy Subjects: Duration of Action I-653-31
6. Phase of clinical research	Phase IV
7. Time frame of clinical research	Oct 1993 – Jan 1994
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: 8 subjects Enrolled: 10 subjects Completed: 8 subjects
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To determine the duration of action of and time to recovery from neuromuscular blockade following a standard intubating

	dose of vecuronium during desflurane or isoflurane anesthesia.
11. Clinical research design	Open-label, randomized, active-controlled, cross-over
12. Main inclusion criteria	Normal, healthy, 18-40 year old, male or female subjects
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	Desflurane, 1.25 MAC (end-tidal), inhalation,
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	Isoflurane, 1.25 MAC (end-tidal), inhalation
15. Concomitant therapy	The only concomitant medications allowed during the study were those which were considered necessary by the investigator to be administered to a subject experiencing an AE requiring relief, such as an antiemetic to control vomiting. These were to be recorded on the case report form.
16. Efficacy evaluation criteria	Primary variables: times to initial, 10%, 25%, 75% and 90% recovery of twitch tension Secondary variables: times to 90% and 100% depression of twitch tension
17. Safety assessment criteria	Adverse events; hemodynamic and respiratory parameters
18. Statistical methods	Summary statistics were calculated for continuous variables and frequencies were calculated for categorical variables. Efficacy comparisons were performed using the Wilcoxon signed rank test. Continuous safety parameter comparisons were performed by analysis of covariance (with baseline, sequence, subject-within-sequence, period and treatment as factors) or analysis of variance (with sequence, subject-within-sequence, period and treatment as factors). Categorical data comparisons were performed using McNemar's test

19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)

There were no statistical differences found between the desflurane before isoflurane and the isoflurane before desflurane groups.

Desflurane and Isoflurane:

- Mean age (yr): 27.8
- Mean height (cm): 167.9
- Mean weight (kg): 67.7
- Sex (male/female): 2/6
- Race (Caucasian): 8

20. Efficiency results

All mean twitch tension recovery times were longer during desflurane anesthesia than during isoflurane anesthesia. The differences for the times to 10%, 25%, 75%, and 90% recovery were statistically significant ($p \leq 0.05$). The difference for the time to initial recovery was not statistically significant ($p = 0.06$). Although the mean twitch tension depression times appeared longer during desflurane anesthesia than during isoflurane anesthesia, the differences were not statistically significant ($p = 1.00$).

21. Safety results

There were no significant differences between desflurane anesthesia and isoflurane anesthesia for any of the hemodynamic or respiratory parameters measured. There were a total of four adverse events experienced by three subjects. One event, wrist ache, was reported after a subject's desflurane treatment. Three adverse events were reported during or after three subjects' isoflurane sessions. These were: an accidental bump on the head, coughing, and nausea. All four adverse events were rated mild in severity. The only adverse event considered possibly related to drug was nausea after isoflurane (requiring administration of droperidol).

22. Conclusion (evaluation)

Desflurane potentiates vecuronium neuromuscular blockade more strongly than isoflurane, as indicated by statistically significantly longer neuromuscular function recovery times. The study results indicate comparable safety between desflurane and isoflurane.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 18:53 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

(Name)

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 № 64

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина				
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія				
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія				
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Посилення ефектів векуронію десфлураном та ізофлураном у здорових добровольців: тривалість дії I-653-31				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза IV				
7. Період проведення клінічного випробування	З жовтня 1993 року до січня 1994 року				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 8 добровольців Були включені в дослідження: 10 добровольців Завершили дослідження: 8 добровольців				



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.**

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити тривалість дії та час відновлення стану від проявів нервово-м'язової блокади після стандартної інтубаційної дози векуронію під час анестезії десфлураном або ізофлураном.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване перехресне дослідження з активним контролем
12. Основні критерії включення	Здорові добровольці віком 18–40 років, чоловіки та жінки
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Десфлуран, 1,25 МАК (наприкінці видиху), інгаляційно
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ізофлуран, 1,25 МАК (наприкінці видиху), інгаляційно
15. Супутня терапія	Єдиними супутніми препаратами, дозволеними під час дослідження, були ті, які дослідник вважав необхідними застосувати добровольцям із проявами небажаних явищ, що потребують втручання для їх усунення, наприклад, протиблювотні препарати для усунення блювання. Ці препарати було необхідно зареєструвати в медичній картці пацієнта.
16. Критерії оцінки ефективності	Первинні змінні: час до початкового, 10 %, 25 %, 75 % і 90 % відновлення величини м'язового скорочення Вторинні змінні: час до 90 % і 100 % зниження величини м'язового скорочення
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища; показники гемодинаміки і дихання
18. Статистичні методи	Зведені статистичні дані були розраховані для безперервних змінних, а частоти – для категоріальних змінних. Порівняння ефективності проводилося з використанням знакового рангового критерію Вілкоксона. Порівняння безперервних параметрів безпеки проводилося шляхом коваріаційного аналізу (з наступними факторами: виклічний рівень, послідовність



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГЛЯНЬ З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРСЬКА Н.В.**

	<p>добровольці, згруповані за фактором послідовності, період та препарат) або дисперсійного аналізу (з наступними факторами: послідовність, добровольці, згруповані за фактором послідовності, період та препарат). Порівняння категоріальних даних проводилися за допомогою критерію Макнемара</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Не було виявлено статистичних відмінностей між групами застосування десфлурану до ізофлурану та ізофлурану до десфлурану.</p> <p>Десфлуран та ізофлуран: Середній вік (років): 27,8 Середній зріст (см): 167,9 Середня маса тіла (кг): 67,7 Стать (чоловік/жінка): 2/6 Етнічне походження (європеоїди): 8</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Усі середні показники часу до відновлення величини м'язового скорочення були довшими під час анестезії десфлураном, ніж під час анестезії ізофлураном. Відмінності в часі до відновлення до 10 %, 25 %, 75 % і 90 % були статистично значущими ($p \leq 0,05$). Різниця в часі до початкового відновлення не була статистично значущою ($p = 0,06$). Хоча середній час зниження величини м'язового скорочення під час анестезії десфлураном був довшим, ніж під час анестезії ізофлураном, відмінності не були статистично значущими ($p = 1,00$).</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Не було виявлено суттєвих відмінностей між анестезією десфлураном та анестезією ізофлураном за жодним з вимірних гемодинамічних або респіраторних параметрів. У цілому у трьох добровольців спостерігалось чотири небажаних явища. Повідомлялося про один випадок болю у зап'ясті після застосування добровольцю десфлурану. Повідомлялося про три небажаних явища у трьох добровольців під час або після застосування ізофлурану. Вони були наступними: випадкове травмування голку («шишка»), кашель і нудота. Усі чотири небажані явища були оцінені як легкі за тяжкістю. Єдиним побічним ефектом, який, як вважалося, мав місце</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРС Н.В.**

	пов'язаний із застосуванням препарату, була нудота після застосування ізофлурану (що вимагало введення дроперидолу).
22. Висновок (заключення)	Десфлуран посилює нервово-м'язову блокаду векуронію сильніше, ніж ізофлуран, про що свідчить статистично значущо довший час до відновлення нервово-м'язової функції. Результати дослідження демонструють порівнянну безпеку десфлурану та ізофлурану.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Підпис: Джессіка Сватек Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 18.01.2024 18:53 CST E-mail: jessica_svatek@baxter.com (підпис) _____(П. І. Б.)



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products, submitted for state registration (re-registration), as well as expert review of material for changes to registration materials during the validity of the registration certificate (art. 4, section IV)

Clinical research report No 65

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid
2. The applicant	Baxter SA, Belgium
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium
4. the undertaken study:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	The Pharmacodynamics of Desflurane in Neonates Having Surgery for Congenital Heart Malformations 32-363-001
6. Phase of clinical research	Phase II
7. Time frame of clinical research	7 Oct 2001 – 4 Apr 2002
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: 33 subjects Enrolled: 15 subjects Analyzed: 15 subjects
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To evaluate the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of desflurane administered during cardiopulmonary bypass (CPB) in neonates undergoing open-heart surgery.

11. Clinical research design	Single-center, open-label, randomized, active control, dose-escalation, pilot study.
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • The patient was male or female and born full term (≤ 37 weeks gestation) but less than one month (28 days) post-natal age. • The patient had a diagnosis of congenital cardiovascular disease and would be undergoing surgery using hypothermic CPB with or without TCA. • The patient's parent or legal guardian had given written informed consent after the nature of the study had been explained to them.
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	<p>Name of drug product: Desflurane</p> <p>Dose: Desflurane, 6% or 12% in oxygen; plus fentanyl, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (over three doses), IV</p> <p>Mode of administration: inhalation</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Name of drug product: Fentanyl</p> <p>Dose: Fentanyl, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (over two doses), IV</p> <p>Mode of administration: intravenous</p>
15. Concomitant therapy	Concomitant medications were those expected for neonates undergoing cardiac surgery. All patients in both groups received dopamine for renal perfusion and all but 1 (desflurane 6% group) received milrinone to improve cardiac output.
16. Efficacy evaluation criteria	<p>No efficacy evaluations.</p> <p>Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations: Determination of arterial and venous desflurane blood concentrations and the arterial pressure response to these concentrations.</p>
17. Safety assessment criteria	Determination of the incidence and frequency of dose modifications, AEs and significant changes in cardiopulmonary and laboratory parameters.
18. Statistical methods	No pharmacodynamic or comparative analyses were conducted due to termination of the study prior to the second stage. Appropriate descriptive statistics were

19. Demographic indicators of the population study
(gender, age, race, etc.)

calculated for the demographic, baseline condition, desflurane blood concentration, desflurane blood/gas partition coefficient and safety data from the first stage of the study.

Desflurane:

Mean age (days): 4.8
 Mean birth weight (kg): 3.4
 Study weight (kg): 3.3
 Sex (male/female): 6/4
 Race (Black/Hispanic/White/Other): 2/0/8/0

Fentanyl:

Mean age (days): 4.8
 Mean birth weight (kg): 3.4
 Study weight (kg): 3.5
 Sex (male/female): 2/3
 Race (Black/Hispanic/White/Other): 1/1/2/1

20. Efficiency results

No efficacy results.

Pharmacokinetics and

Pharmacodynamics: due to the early termination of the study, the planned pharmacodynamic analyses for desflurane 12% could not be performed. Blood desflurane concentration data for the desflurane 6% group showed that mean blood levels of desflurane were 9.2-17.0% during CPB, well above the target 4.5%. Arterial levels were similar to venous levels. The mean blood/gas partition coefficient in vitro at 37°C was 0.30-0.36, which is relatively well correlated to the value of 0.424 in the approved labeling for desflurane.

21. Safety results

**Frequently Occurring Adverse Events
(≥ 20% of treated subjects):**

Desflurane:

Any adverse events: 10
 Vascular disorders: 10
 Metabolism and nutrition disorders: 7
 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: 7
 Cardiac disorders: 5
 Injury, poisoning and procedural complications: 4

Fentanyl:

Any adverse events: 5
 Vascular disorders: 4
 Metabolism and nutrition disorders: 5

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: 5
Cardiac disorders: 3
Injury, poisoning and procedural complications: 3

Serious adverse events:

Desflurane:

Any serious adverse events: 2
Vascular disorders: 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: 0
Cardiac disorders: 0
Injury, poisoning and procedural complications: 1

Fentanyl:

Any serious adverse events: 3
Vascular disorders: 0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: 2
Cardiac disorders: 1
Injury, poisoning and procedural complications: 0

22. Conclusion (evaluation)

Desflurane administered at 6% during induction and CPB achieves blood concentrations of 10-20% with a similar blood/gas partition coefficient as that seen in adults. Desflurane 6% during induction and CPB when combined with full dose fentanyl (50 ug/kg) for anesthesia in neonatal cardiac surgery for correction of congenital defects is at or slightly above the upper limit of hemodynamic tolerability when compared to fentanyl alone. Further, hemodynamic recovery after CBP was more rapid in the desflurane 6% group than in the fentanyl control group. Overall, patient outcome does not appear different, although the sample size was small.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 19:03 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

(Name)

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 № 65

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина			
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія			
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія			
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина			
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Фармакодинаміка десфлурану у новонароджених при оперативних втручаннях з приводу вроджених вад серця 32-363-001			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II			
7. Період проведення клінічного випробування	3 07 жовтня 2001 р. по 04 квітня 2002 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 33 пацієнти. Включені до дослідження: 15 пацієнтів. Проаналізовано: 15 пацієнтів.			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити фармакокінетику, фармакодинаміку та безпеку десфлурану при застосуванні під час екстрапульмонального кровообігу в новонароджених, які вживають десфлуран при оперативних втручаннях в грудній клітці.			



Державне агентство України з питань лікарських засобів
ДОВІРИЛИСТЬ
ПЕРЕКЛАД ЗАСВІДОЧУ
КІНАУРС Н.В.

11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите, рандомізоване, активно контрольоване, з підвищенням дози, пілотне дослідження.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Новонароджені чоловічої або жіночої статі, які народилися доношеними (≥ 37 тижнів гестації), віком до одного місяця (28 днів) після пологів. • Пацієнт мав діагноз вродженого серцево-судинного захворювання та мав бути прооперований з використанням гіпотермічного екстрапульмонального кровообігу з або без повної зупинки кровообігу. • Батьки або законні опікуни пацієнта підписали інформовану згоду після того, як їм пояснили суть дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: Десфлуран</p> <p>Доза: Десфлуран, 6 % або 12 % з киснем; плюс фентаніл, 50 мкг/кг (більше трьох доз), в/в</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: Фентаніл</p> <p>Доза: Фентаніл, 50 мкг/кг (більше двох доз), в/в</p> <p>Спосіб застосування: внутрішньовенний</p>
15. Супутня терапія	Супутні препарати були тими, які призначають новонародженим після кардіохірургічного втручання. Всі пацієнти в обох групах отримували допамін для ниркової перфузії і всі, крім 1 (група десфлурану 6 %), отримували мілринон для покращення серцевого викиду.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність не оцінювали.</p> <p>Оцінки фармакокінетики та фармакодинаміки: визначення концентрацій десфлурану в артеріальній та венозній крові та реакції артеріального тиску на ці концентрації.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Визначення рівня та частоти модифікації дози, небажаних явищ та смертності серцево-легеневих лабораторних показників.</p>



**ПЕРЕМОГА ЗРОБЛЕНО
ЗГЛЯНСЬ ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРС Н.В.**

18. Статистичні методи	Фармакодинамічний або порівняльний аналіз не проводили у зв'язку з припиненням дослідження до початку другого етапу. Відповідну описову статистику розраховували для демографічних даних, початкового стану, концентрації десфлурану в крові, коефіцієнта розподілу десфлурану в крові/газі та даних із безпеки, отриманих на першому етапі дослідження.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Десфлуран: Середній вік (днів): 4,8 Середня маса тіла при народженні (кг): 3,4 Маса тіла під час дослідження (кг): 3,3 Стать (чоловіча/жіноча): 6/4 Раса (негроїдна/латиноамериканці/європеїдна/інша): 2/0/8/0</p> <p>Фентаніл: Середній вік (днів): 4,8 Середня маса тіла при народженні (кг): 3,4 Маса тіла під час дослідження (кг): 3,5 Стать (чоловіча/жіноча): 2/3 Раса (негроїдна/латиноамериканці/європеїдна/інша): 1/1/2/1</p>
20. Результати ефективності	<p>Результати ефективності відсутні.</p> <p>Фармакокінетика та фармакодинаміка: через дострокове припинення дослідження заплановані фармакодинамічні аналізи для десфлурану 12 % не були проведені. Дані концентрації десфлурану в крові для групи десфлурану 6 % показали, що середні рівні десфлурану в крові становили 9,2–17,0 % під час екстрапульмонального кровообігу, що значно перевищувало цільовий показник 4,5 %. Артеріальні рівні були подібні до венозних. Середній коефіцієнт розподілу кров/газ <i>in vitro</i> при 37°C становив 0,30–0,36, що відносно добре корелює зі значенням 0,424 у затвердженій інструкції із застосування десфлурану.</p>
21. Результати безпеки	<p>Часто спостережувані небажані явища (≥ 20 % пацієнтів, які отримували лікування): <u>Десфлуран:</u> Будь-які небажані явища: 10 Порушення з боку судинної системи: 10 Порушення обміну речовин і харчування: 10 Респіраторні, торакальні та медіастинальні</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛН. З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРС Н.В.**

порушення: 7
 Порушення з боку серця: 5
 Травми, отруєння та ускладнення
 процедур: 4

Фентаніл:

Будь-які небажані явища: 5
 Порушення з боку судинної системи: 4
 Порушення обміну речовин і харчування:
 5
 Респіраторні, торакальні та медіастинальні
 порушення: 5
 Порушення з боку серця: 3
 Травми, отруєння та ускладнення
 процедур: 3

Серйозні небажані явища:

Десфлуран:

Будь-які серйозні небажані явища: 2
 Порушення з боку судинної системи: 1
 Респіраторні, торакальні та медіастинальні
 порушення: 0
 Порушення з боку серця: 0
 Травми, отруєння та ускладнення
 процедур: 1

Фентаніл:

Будь-які серйозні небажані явища: 3
 Порушення з боку судинної системи: 0
 Респіраторні, торакальні та медіастинальні
 порушення: 2
 Порушення з боку серця: 1
 Травми, отруєння та ускладнення
 процедур: 0

22. Висновок (заключення)

Десфлуран, при застосуванні у концентрації 6 % під час індукції та екстрапульмонального кровообігу, досягає концентрації в крові 10–20 % з коефіцієнтом розподілу кров/газ, подібним до того, який спостерігають у дорослих. Десфлуран 6 % під час індукції та екстрапульмонального кровообігу в поєднанні з повною дозою фентанілу (50 мкг/кг) для анестезії в неонатальній кардіохірургії для корекції вроджених вад відповідає або перевищує верхню межу гемодинамічної переносимості порівняно з монотерапією фентанілом. Крім того, відновлення гемодинаміки після екстрапульмонального кровообігу було швидшим у групі 6 % десфлурану, ніж у контрольній групі фентанілу.



Переклад зроблено
 згідно з оригіналом
 Достовірність
 перекладу засвідчує
 Кінауріс Н.В.

результати пацієнтів не відрізняються,
хоча розмір вибірки був невеликим.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Підпис: Джессіка Сватек

Електронний підпис: Джессіка Сватек
Підстава: Я затверджую цей документ
Дата: 18.01.2024 19:03 CST

E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)

_____ (П. І. Б.)



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
Кінауріс Н.В. h

Annex 30

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products,
submitted for state registration (re-registration),
as well as expert review of material for changes to registration materials
during the validity of the registration certificate
(art. 4, section IV)

Clinical research report No 66

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid
2. The applicant	Baxter SA, Belgium
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium
4. the undertaken study:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	Comparison of Desflurane and Isoflurane for Face Mask or Laryngeal Mask Airway Anesthesia during Pediatric Surgery 32-363-002
6. Phase of clinical research	Phase IIIB
7. Time frame of clinical research	4 February 2004 - 24 June 2004
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: 400 subjects Enrolled: 400 subjects Analyzed: 394 subjects
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	Primary: to assess the safety of desflurane in pediatric subjects by determining the incidence of major respiratory events during desflurane anesthesia in non-intubated children and adolescents. Secondary: to compare the incidences of

	<p>major and minor respiratory events during desflurane and isoflurane anesthesia; to compare recovery characteristics after desflurane and isoflurane anesthesia; and to assess the safety and tolerability of desflurane by determining the hemodynamic and respiratory profile, incidences of general adverse events and the need for concomitant medication during and after anesthesia.</p> <p>Efficacy was not evaluated in this study.</p>
11. Clinical research design	Multicenter, single-blind, randomized, active-control study
12. Main inclusion criteria	Male or female subjects, aged 2 to 16 yr and of American Society of Anesthesiologists' (ASA) physical status P1 to P3, undergoing elective surgical procedures expected to last 30 to 120 min and appropriate for administration of inhaled maintenance anesthetic via face mask or LMA.
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	<p>Name of drug product: Desflurane</p> <p>Dose: Desflurane in 60% nitrous oxide, balance oxygen titrated to clinical effect (minimum 0.5 MAC).</p> <p>Mode of administration: inhalation</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Name of drug product: Isoflurane</p> <p>Dose: Isoflurane in 60% nitrous oxide, balance oxygen titrated to clinical effect (minimum 0.5 MAC).</p> <p>Mode of administration: inhalation</p>
15. Concomitant therapy	Descriptive statistics for concomitant medications were calculated by period (preoperative, intraoperative, postoperative and undetermined), drug class, age stratum and treatment group.
16. Efficacy evaluation criteria	N/A
17. Safety assessment criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Respiratory events • Adverse events • Clinical laboratory evaluations • Hemodynamic and respiratory parameters • Anesthesia emergence and recovery • Concomitant medications

18. Statistical methods

Statistical summaries were presented by treatment group, age group (2-6 yr, 7-11 yr and 12-16 yr and overall) and, where applicable, by study period and/or time point. Summary statistics were calculated for demographic and baseline characteristics; induction agent and inhaled anesthetic exposure measures; concomitant medications; respiratory event rates (major, overall and minor; summary statistics included 95% confidence intervals [95% CI]); nonrespiratory adverse event rates; hemodynamic and respiratory parameters; and emergence and recovery measures. For anesthetic exposure measures, respiratory event rates, hemodynamic and respiratory parameters and emergence and recovery measures, the treatment groups were compared (within and across age groups) using appropriate statistical tests (two-sample t tests for continuous data; Fisher exact tests for categorical data). All statistical tests were two-tailed and the results were considered significant where p was less than .05.

19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)

Desflurane 2.6 years:

Mean age (yrs): 3.5

Sex (male/female): 38/112

Race (white/Black/Hispanic/Asian or Pacific Islander/Unknown): 84/34/15/6/5/6

ASA status (P1/P2/P3): 116/34/0

Desflurane 7-11 years:

Mean age (yrs): 9.0

Sex (male/female): 22/59

Race (white/Black/Hispanic/Asian or Pacific Islander/Unknown): 52/12/6/2/4/5

ASA status (P1/P2/P3): 60/17/4

Desflurane 12-16 years:

Mean age (yrs): 13.9

Sex (male/female): 19/50

Race (white/Black/Hispanic/Asian or Pacific Islander/Unknown): 46/17/1/2/1/2

ASA status (P1/P2/P3): 44/22/3

Isoflurane 2.6 years:

Mean age (yrs): 4.1

Sex (male/female): 22/29

Race (white/Black/Hispanic/Asian or Pacific Islander/Unknown): 26/16/6/2/0/1

ASA status (P1/P2/P3): 35/16/0

Isoflurane 7-11 years:

Mean age (yrs): 8.8

Sex (male/female): 9/18

Race (white/Black/Hispanic/Asian or Pacific
Islander/Unknown): 14/5/3/1/2/2

ASA status (P1/P2/P3): 19/8/0

Isoflurane 12-16 years:

Mean age (yrs): 13.9

Sex (male/female): 7/15

Race (white/Black/Hispanic/Asian or Pacific
Islander/Unknown): 17/2/1/0/2/0

ASA status (P1/P2/P3): 18/4/0

20. Efficiency results

N/A

21. Safety results

Statistically significantly increased rates were seen with desflurane treatment across all age groups for any respiratory events ($p = .03$), coughing ($p = .01$) and laryngospasm ($p = .03$). For any respiratory events and coughing, these differences were seen in each of the age subgroups, with the difference for the 12- to 16-yr-olds being statistically significant for any event ($p < .01$) and the difference for the 2- to 6-yr-olds being significant for coughing ($p = .049$). In addition, increased secretions occurred in 12% of the subjects in both treatment groups and airway obstruction occurred in 4-5% of subjects in the two treatment groups. Mild to moderate bronchospasm was reported for 1% of the subjects in each treatment group.

22. Conclusion (evaluation)

Desflurane, when delivered as maintenance anesthetic via LMA or face mask, is associated with higher rates of laryngospasm, coughing and respiratory events overall in pediatric subjects aged 2 yr and older than is isoflurane. The risk of these events with desflurane appears to be especially increased in younger children, aged 2-6 yr, and with removal of LMAs under deep anesthesia. The rates of non-respiratory adverse events are similar with desflurane and isoflurane in pediatric subjects aged 2 yr and older. Changes in blood pressure, heart rate and oxygen saturation are similar with desflurane and isoflurane in pediatric subjects aged 2 yr and older. Aldrete scores are higher during the

first 20 minutes of emergence with desflurane than with isoflurane in pediatric subjects aged 2 yr and older, resulting in a shorter emergence time with desflurane. Times to readiness to PACU discharge and to hospital discharge are similar for desflurane and isoflurane in these subjects.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 19:03 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

(Name)

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 № 66

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняння десфлурану та ізофлурану для інгаляційної анестезії через лицьову або ларингеальну маску в дитячій хірургії 32-363-002
6. Фаза клінічного випробування	Фаза ІІІВ
7. Період проведення клінічного випробування	3 04 лютого 2004 р. по 24 червня 2004 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 400 пацієнтів. Включені до дослідження: 400 пацієнтів. Проаналізовано: 394 пацієнти.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна: оцінити безпеку десфлурану в неонатричній практиці шляхом визначення частоти серйозних респіраторних подій під час анестезії десфлураном у неінтубованих дітей та підлітків. Вторинні: порівняти частоту серйозних



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРСЬКА Н.В.**

	<p>незначних респіраторних подій під час анестезії десфлураном та ізофлураном; порівняти характеристики відновлення після анестезії десфлураном та ізофлураном; оцінити безпеку і переносимість десфлурану шляхом визначення гемодинамічного та респіраторного профілю, загальної частоти небажаних явищ і потреби в супутньому медикаментозному лікуванні під час і після анестезії.</p> <p>Ефективність у цьому дослідженні не оцінювали.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове, просте сліпе, рандомізоване дослідження з активним контролем.
12. Основні критерії включення	Пацієнти чоловічої або жіночої статі, віком від 2 до 16 років, із фізикальним статусом від P1 до P3 за класифікацією Американського товариства анестезіологів (АТА), яким виконують планове хірургічне втручання, що триватиме від 30 до 120 хвилин, і підходять для інгаляційної анестезії через лицьову або ларингеальну маску.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: Десфлуран</p> <p>Доза: Десфлуран у 60 % закису азоту, баланс кисню титрують до клінічного ефекту (мінімум 0,5 МАК).</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: Ізофлуран</p> <p>Доза: Ізофлуран у 60 % закису азоту, баланс кисню титрують до клінічного ефекту (мінімум 0,5 МАК).</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
15. Супутня терапія	Описову статистику для супутніх препаратів розраховували за періодом (доопераційний, інтраопераційний, післяопераційний та невизначений), часом препарату, віковою категорією та групою лікування.
16. Критерії оцінки ефективності	



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРС Н.В.

17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Респіраторні явища • Небажані явища • Клінічні лабораторні дослідження • Гемодинамічні та респіраторні показники • Пробудження та відновлення після анестезії • Супутні препарати
18. Статистичні методи	<p>Статистичні зведені дані були представлені за групами лікування, віковими групами (2–6 років, 7–11 років і 12–16 років та загалом) і, де це було застосовно, за періодом дослідження та/або часовою точкою. Зведені статистичні дані були розраховані для демографічних та вихідних характеристик; препарату індукції та показників експозиції інгаляційним анестетиком; супутніх лікарських засобів; частоти респіраторних подій (основних, загалом та незначних; зведені статистичні дані включали 95 % довірчий інтервал [95 % ДІ]); частоти нереспіраторних небажаних явищ; гемодинамічних та респіраторних параметрів; а також показників пробудження та відновлення. Щодо показників експозиції анестетиком, частоту респіраторних подій, гемодинамічні та респіраторні параметри, а також показники пробудження та відновлення груп лікування порівнювали (у межах вікових груп та між ними) за допомогою відповідних статистичних тестів (двовибірковий t-критерій для безперервних даних; точний критерій Фішера для категоріальних даних). Всі статистичні тести були двосторонніми, і результати вважалися значущими, якщо р було менше 0,05.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Десфлуран 2–6 років: Середній вік (років): 3,5 Стать (чоловіча/жіноча): 38/112 Раса (європеїдна/негроїдна/латиноамериканці/азіатського походження та уродженці тихоокеанських островів/невідома): 84/34/15/6/5/6 Статус АТА (P1/P2/P3): 116/34/0</p> <p>Десфлуран 7–11 років: Середній вік (років): 9,0 Стать (чоловіча/жіноча): 22/59 Раса (європеїдна/негроїдна/латиноамериканці/азіатського походження та уродженці тихоокеанських островів/невідома): 84/34/15/6/5/6</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ВІД Д-РА ОРИГІНАЛІ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
Кінауріс Н.В.**

латиноамериканці/азіатського походження
та уродженці тихоокеанських островів/
невідома): 52/12/6/2/4/5
Статус АТА (P1/P2/P3): 60/17/4

Десфлуран 12–16 років:

Середній вік (років): 13,9
Стать (чоловіча/жіноча): 19/50
Раса (європеїдна/негроїдна/
латиноамериканці/азіатського походження
та уродженці тихоокеанських островів/
невідома): 46/17/1/2/1/2
Статус АТА (P1/P2/P3): 44/22/3

Ізофлуран 2–6 років:

Середній вік (років): 4,1
Стать (чоловіча/жіноча): 22/29
Раса (європеїдна/негроїдна/
латиноамериканці/азіатського походження
та уродженці тихоокеанських островів/
невідома): 26/16/6/2/0/1
Статус АТА (P1/P2/P3): 35/16/0

Ізофлуран 7–11 років:

Середній вік (років): 8,8
Стать (чоловіча/жіноча): 9/18
Раса (європеїдна/негроїдна/
латиноамериканці/азіатського походження
та уродженці тихоокеанських островів/
невідома): 14/5/3/1/2/2
Статус АТА (P1/P2/P3): 19/8/0

Ізофлуран 12–16 років:

Середній вік (років): 13,9
Стать (чоловіча/жіноча): 7/15
Раса (європеїдна/негроїдна/
латиноамериканці/азіатського походження
та уродженці тихоокеанських островів/
невідома): 17/2/1/0/2/0
Статус АТА (P1/P2/P3): 18/4/0

20. Результати ефективності

Н/З

21. Результати безпеки

Статистично достовірно вищі показники спостерігали при лікуванні десфлураном у всіх вікових групах щодо будь-яких респіраторних явищ ($p = 0,03$), кашлю ($p = 0,01$) та ларингоспазму ($p = 0,03$). Щодо будь-яких респіраторних явищ і кашлю ці відмінності спостерігали у кожній віковій підгрупі, причому різниця для дітей віком від 12 до 16 років була статистично значущою для будь-якого явища ($p < 0,01$), а різниця для дітей віком від 2 до 6 років



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
З ТАКОЮ Ж ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНОСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
Кінауріс Н.В. h

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products, submitted for state registration (re-registration), as well as expert review of material for changes to registration materials during the validity of the registration certificate (art. 4, section IV)

Clinical research report No 67

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid
2. The applicant	Baxter SA, Belgium
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium
4. the undertaken study:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	Study to investigate the safety and pharmacokinetics of BLM-240 in surgery patients BLM-240-001
6. Phase of clinical research	Phase I/II clinical study
7. Time frame of clinical research	13 Feb 2007 – 26 Apr 2007
8. Countries where the clinical research was conducted	Japan
9. The number of persons under investigation:	Planned: 6 subjects Analyzed: 6 subjects Completed: 6 subjects
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	<ul style="list-style-type: none"> To investigate the pharmacokinetics and safety of BLM-240 in surgery patients, using F_A/F_I (ratio of end-tidal anesthetic concentration to inspired anesthetic concentration) and circulating anesthetic

	<p>concentration during 30 minutes of BLM-240 inhalation as endpoints;</p> <ul style="list-style-type: none"> • To investigate the pharmacokinetics and safety of BLM-240, using F_A/F_{A0} (ratio of end-tidal anesthetic concentration to the last end-tidal anesthetic concentration during wash-in) and circulating anesthetic concentration after 30 minutes of BLM-240 inhalation as endpoints; • To investigate the pharmacokinetics of BLM-240 using serum and urine concentrations of inorganic fluoride ion and trifluoroacetic acid (TFA) from 0 to 7 days after initiation of BLM-240 inhalation as endpoints
11. Clinical research design	Open-label study
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • American Society of Anesthesiologists (ASA) classification: Class I • Age: 20 to less than 45 years (at the time of giving consent) • Body mass index (BMI): 18.5 to 24.9 (kg/m^2) (at the time of screening) • Patients who have not smoked for at least 5 years (at the time of giving consent)
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	<p>Name of test drug: BLM-240 Dosage form: 240 mL per bottle (brown glass bottle) Dosage and administration: After tracheal intubation, inhalation of 100% O_2 was initiated (gas flow rate: 4 to 6 L/min). After the end-tidal CO_2 concentration became stable at 30 to 35 mmHg, inhalation of 6.0% BLM-240 was initiated and continued for 30 minutes.</p> <p>D-Vapor[®] (Desflurane Vaporizer; Draeger Medical)</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	N/A
15. Concomitant therapy	<p>As a general rule, no anesthetic agents, sedatives, or muscle relaxants other than those specified in the protocol were allowed to be used. The following medications were prohibited.</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Succinylcholine (2) Central nervous system depressants (e.g. phenothiazines, benzodiazepines, and

	<p>barbiturates), antihypertensive drugs, alcohol, and antiarrhythmic agents (beta-1 blockers)</p> <p>(3) Epidural or intrathecal administration of analgesic/anesthetic agents</p>
<p>16. Efficacy evaluation criteria</p>	<p>Absorption and excretion</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) F_A/F_1 2) F_A/F_{A0} 3) Circulating anesthetic (BLM-240) concentration <p>Metabolism</p> <p>Serum and urine concentrations of inorganic fluoride ion and serum and urine concentration of TFA</p>
<p>17. Safety assessment criteria</p>	<p>Adverse events; changes over time in laboratory test values, ECG, blood pressure, heart rate, respiratory rate, body temperature, invasive arterial pressure, oxygen saturation (SaO_2), ventilatory volume (minute ventilation), end-tidal CO_2 concentration, and body weight; malfunction, etc. of vaporizer for BLM-240 If any malfunction of a vaporizer for BLM-240 was identified, the date of occurrence of malfunction, details of malfunction, and presence or absence of measures taken were to be documented in CRFs.</p>
<p>18. Statistical methods</p>	<p>Summary statistics for the following PK variables were calculated: F_A, F_1, and their ratios (F_A/F_1 and F_A/F_{A0}), and circulating anesthetic (BLM-240) concentration, serum concentration of inorganic fluoride ion, serum concentration of TFA, urine concentration of inorganic fluoride ion, and urine concentration of TFA. For F_A and circulating anesthetic (BLM-240) concentration PK parameters were calculated without using a population PK model, and the time profiles of F_A and circulating anesthetic (BLM-240) concentration were compared. Changes over time in each subject's data and summary data from all subjects were presented in graphs. For calculation of PK parameters, actual time after administration was used.</p> <p>A list of all adverse events with information on severity, seriousness, causal relationship with the study drug, etc. and a summary table were prepared. Regarding laboratory</p>

19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)

test values, etc., the summary statistics for values measured at each time point and changes from baseline to subsequent values were calculated. Changes from baseline in each subject's data over time and summary data for measured values and changes from baseline in all subjects were plotted in graphs. One-sample t-test was performed to compare data obtained before administration of propofol or BLM-240 with those obtained at each subsequent time point.

One male patient (16.7%) and five female patients (83.3%) were enrolled.

Age: mean (\pm SD) age was 31.7 ± 6.2 years. BMI: 20.45 ± 1.37 kg/m².

20. Efficiency results

Absorption: The mean F_A/F_1 ratio during the wash-in phase exceeded 0.7 after 3 minutes of inhalation, tended to plateau thereafter, and reached 0.887 and 0.896 after 20 and 30 minutes, respectively, of inhalation. The mean F_A/F_{A0} ratio during the washout phase decreased to 0.169 at 5 minutes after the end of inhalation and reached 0 at 30 minutes after the end of inhalation.

During the wash-in phase, the F_A and circulating anesthetic concentration reached about 80% of their C_{max} at 3 and 5 minutes, respectively, after the start of inhalation and thereafter tended to plateau. The T_{max} was about 25 minutes. During the washout phase, the F_A and circulating anesthetic concentration measured at 5 minutes after the end of inhalation decreased to one-fourth (1/4) or less of those measured at 30 minutes after the start of inhalation. At 60 minutes after the end of inhalation, the F_A and circulating anesthetic concentration decreased to 0.0% and about one-thirtieth (1/30), respectively, of those measured at 30 minutes after the start of inhalation. The $T_{1/2}$ values for F_A and circulating anesthetic concentration were about 13 minutes and about 26 minutes, respectively.

Metabolism: After the end of BLM-240 administration, the serum concentrations of inorganic fluoride ion and TFA were below the limit of quantification in all subjects at all time points of measurement. No clinically

21. Safety results

significant increase was observed in the urine concentration of inorganic fluoride ion or TFA after inhalation.

A total of 40 adverse events occurred in 6 of 6 subjects (100.0%) included in the safety analysis set. All of the events were non-serious, and 36 and 4 were assessed as mild and moderate, respectively. No severe adverse event was observed. Nine adverse drug reactions occurred in 5 of 6 subjects (83.3%), including: "Electrocardiogram QT corrected interval prolonged" (2 events; n=2), "Atrioventricular block first degree", "Vomiting," "Blood urea increased," "Heart rate decreased," "Headache," "Dysphoria," and "Erythema" (1 event each; n=1 each). Although the event of headache was assessed as moderate, all other adverse drug reactions were mild in severity. No malfunction or device-related adverse event was observed with the vaporizer for BLM-240

22. Conclusion (evaluation)

The time profiles of F_A/F_I (wash-in phase), F_A/F_{A0} (washout phase), and inorganic fluoride ion/TFA concentrations suggested that BLM-240 (almost all of the administered dose) was rapidly absorbed and excreted from the lung, similarly to the PK profile observed in foreign studies. Circulating anesthetic concentration exhibited a similar time profile as that of F_A , suggesting that F_A , a surrogate parameter for circulating anesthetic concentration, is an appropriate indicator for PK analysis. As for safety, no clinically significant adverse event was observed, suggesting that BLM-240 is safe and well-tolerated in Japanese patients as well, when it is administered by inhalation at 6.0%, which is equivalent to approximately 1 MAC (minimum alveolar concentration) of BLM-240 and is a concentration used for various surgical procedures in foreign countries. Based on these conclusions, we have judged it reasonable to enlarge the scale of research with a greater sample size, verify the efficacy and usefulness of BLM-240 for awakening and recovery as expected from its PK profile, and accumulate safety data in the next clinical study.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 19:03 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

(Name)

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 № 67

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина			
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія			
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія			
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження з вивчення безпеки та фармакокінетики BLM-240 у хірургічних пацієнтів. BLM-240-001			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I/II клінічне дослідження			
7. Період проведення клінічного випробування	З 13 лютого 2007 р. по 26 квітня 2007 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 6 пацієнтів. Проаналізовані: 6 пацієнтів. Завершили дослідження: 6 пацієнтів.			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<ul style="list-style-type: none"> Дослідити фармакокінетику та безпеку BLM-240 у хірургічних пацієнтів, використовуючи F_A/F_1 (відношення концентрації анестетика наприкінці видиху до вдихуваної концентрації анестетика) та концентрацію 			



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
З ПІСЬМОВОГО ОРИГІНАЛУ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІВАУРС Н.В.**

	<p>циркулюючого анестетика протягом 30 хвилин інгаляції BLM-240 в якості кінцевих точок;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дослідити фармакокінетику та безпеку BLM-240, використовуючи F_A/F_{A0} (відношення концентрації анестетика наприкінці видиху до останньої концентрації анестетика наприкінці видиху під час накопичення) та концентрацію анестетика в крові після 30 хвилин інгаляції BLM-240 в якості кінцевих точок; • Дослідити фармакокінетику BLM-240, використовуючи в якості кінцевих точок концентрації в сироватці крові та сечі іонів неорганічного фтору та трифтороцтової кислоти (ТФОК) від 0-го до 7-го дня після інгаляції BLM-240.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите дослідження
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) I • Вік: від 20 до менше 45 років (на момент підписання інформованої згоди) • Індекс маси тіла (ІМТ): 18,5–24,9 ($\text{кг}/\text{м}^2$) (на момент скринінгу) • Пацієнт не палив щонайменше 5 років (на момент підписання інформованої згоди)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: BLM-240 Форма випуску: 240 мл у флаконі (флакон із коричневого скла) Дозування та застосування: Після інтубації трахеї починають інгаляцію 100 % O_2 (швидкість потоку газу від 4 до 6 л/хв). Після того, як концентрація CO_2 наприкінці видиху ставала стабільною на рівні 30–35 мм рт.ст., починали інгаляцію 6,0 % BLM-240 і продовжували протягом 30 хвилин.</p> <p>D-Vapor[®] (випарник десфлурану; Draeger Medical)</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Н/З
15. Супутня терапія	<p>Як правило, не дозволялося використовувати жодні анестезуючі засоби, седативні препарати або</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
 УПРАВОЮ З ОРИГІНАЛІВ
 ДОСТОВІРІСТЬ
 ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
 КИНАУРС Н.В.

	<p>міорелаксанти, окрім тих, що зазначені у протоколі. Заборонені наступні препарати.</p> <p>(1) Сукцинілхолін</p> <p>(2) Депресанти центральної нервової системи (наприклад, фенотіазини, бензодіазепіни та барбітурати), антигіпертензивні засоби, алкоголь та антиаритмічні засоби (блокатори бета-1)</p> <p>(3) Епідуральне або інтратекальне введення анальгетиків/анестетиків</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Всмоктування та виведення</p> <p>1) F_A/F_1</p> <p>2) F_A/F_{A0}</p> <p>3) Концентрація циркулюючого анестетика (BLM-240)</p> <p>Метаболізм</p> <p>Концентрації в сироватці крові та сечі іонів неорганічного фтору та ТФОК</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Небажані явища; зміни з часом показників лабораторних аналізів, ЕКГ, артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, частоти дихання, температури тіла, інвазивного артеріального тиску, сатурації киснем (SaO_2), дихального об'єму (хвилинний об'єм вентиляції легень), концентрації CO_2 наприкінці видиху та маси тіла; несправності випарника для BLM-240 тощо. Якщо було виявлено будь-яку несправність випарника для BLM-240, то дата виникнення несправності, деталі несправності та наявність або відсутність вжитих заходів мали бути бути задокументовані в індивідуальній реєстраційній формі.</p>
18. Статистичні методи	<p>Було розраховано зведені статистичні показники для наступних змінних фармакокінетики: F_A, F_1 та їх співвідношення (F_A/F_1 та F_A/F_{A0}), а також концентрація циркулюючого анестетика (BLM-240), концентрація іонів неорганічного фтору в сироватці крові, концентрація ТФОК у сироватці крові, концентрація іонів неорганічного фтору в сечі та концентрація ТФОК у сечі.</p> <p>ФК параметри концентрацій F_A і циркулюючого анестетика (BLM-240) розраховували без використання популяційної моделі ФК та порівнювали часові профілі концентрацій F_A і циркулюючого анестетика (BLM-240).</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗЕЛЕНІМ ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.**

	<p>Зміни у часі даних кожного пацієнта та зведені дані всіх пацієнтів були представлені графічно. Для розрахунку параметрів ФК використовували фактичний час після введення.</p> <p>Було підготовлено перелік усіх небажаних явищ з інформацією про тяжкість, серйозність, причинно-наслідковий зв'язок із досліджуваним препаратом тощо, а також зведену таблицю. Щодо показників лабораторних аналізів і т.п., розраховували зведену статистику для показників, вимірних у кожній часовій точці, та зміни від початкового рівня до наступних значень. Зміни від початкового рівня даних кожного пацієнта у часі, а також зведені дані для вимірних значень і змін від початкового рівня у всіх пацієнтів були представлені у графіках. Для порівняння даних, отриманих до введення пропофолу або VLM-240, з даними, отриманими у кожній наступній часовій точці, використовували одновибірковий t-критерій.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>До дослідження включили одного пацієнта чоловічої статі (16,7 %) та п'ять пацієнок жіночої статі (83,3 %).</p> <p>Вік: середній (\pm СВ) вік становив $31,7 \pm 6,2$ року ІМТ: $20,45 \pm 1,37$ кг/м².</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Всмоктування: Середнє значення співвідношення F_A/F_I під час фази накопичення перевищувало 0,7 після 3 хвилин інгаляції, потім мало тенденцію до плато та досягло 0,887 і 0,896 після 20 і 30 хвилин інгаляції відповідно. Середнє значення співвідношення F_A/F_{A0} під час фази вимивання знизилося до 0,169 через 5 хвилин після закінчення інгаляції та досягло 0 через 30 хвилин після закінчення інгаляції.</p> <p>Під час фази накопичення F_A та концентрація циркулюючого анестетика досягли приблизно 80 % від їх C_{max} через 3 та 5 хвилин відповідно після початку інгаляції, а потім мали тенденцію до плато. T_{max} становив близько 25 хвилин. Під час фази вимивання F_A та концентрація циркулюючого анестетика, виміряні через 5 хвилин після закінчення інгаляції.</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
З ОРИГІНАЛУ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРС Н. В.**

знижувалася до однієї четвертої (1/4) або менше від показників, виміряних через 30 хвилин після початку інгаляції. Через 60 хвилин після закінчення інгаляції F_A та концентрація циркулюючого анестетика знизилася до 0,0 % і приблизно однієї тридцятої (1/30) відповідно від показників, виміряних через 30 хвилин після початку інгаляції. Значення $T_{1/2}$ для F_A та концентрації циркулюючого анестетика становили близько 13 хвилин і близько 26 хвилин відповідно.

Метаболізм: Після закінчення застосування BLM-240 сироваткові концентрації іонів неорганічного фтору та ТФОК були нижче межі кількісного визначення у всіх пацієнтів у всіх часових точках вимірювання. Клінічно значущого підвищення концентрації іонів неорганічного фтору або ТФОК у сечі після інгаляції не спостерігали.

21. Результати безпеки

Загалом 40 небажаних явищ виникли у 6 з 6 пацієнтів (100,0 %), включених до вибірки аналізу безпеки. Всі події були несерйозними, а 36 та 4 були оцінені як легкі та помірні відповідно. Не було виявлено жодного серйозного небажаного явища. Дев'ять небажаних явищ виникли у 5 з 6 пацієнтів (83,3 %), у тому числі «подовження коригованого інтервалу QT на електрокардіограмі» (2 випадки; $n=2$), «атріовентрикулярна блокада першого ступеня», «блювання», «підвищення рівня сечовини в крові», «зниження частоти серцевих скорочень», «головний біль», «дисфорія» та «еритема» (по 1 випадку; $n=1$ кожне). Хоча небажане явище «головний біль» було оцінене як помірне, всі інші небажані явища були легкого ступеня тяжкості. Не було виявлено жодних несправностей або небажаних явищ, пов'язаних із пристроєм, при використанні випарника для BLM-240.

22. Висновок (заключення)

Часові профілі F_A/F_1 (фаза накопичення), F_A/F_{A0} (фаза вимивання) та концентрацій іонів неорганічного фтору/ТФОК свідчать про те, що BLM-240 (майже вся введена доза) швидко всмоктується та виводиться з легень, подібно до фармакокінетичного профілю, який спостерігався в інших дослідженнях. Концентрація



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗІ ЯНЬ З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.**

циркулюючого анестетика демонструвала подібний часовий профіль, як і F_A, що дає змогу припустити, що F_A, сурогатний параметр концентрації циркулюючого анестетика, є відповідним показником для аналізу фармакокінетики. Що стосується безпеки, то не було виявлено жодного клінічно значущого небажаного явища, що свідчить про те, що BLM-240 є безпечним і добре переноситься пацієнтами-японцями при інгаляційному застосуванні у концентрації 6,0%, що еквівалентно приблизно 1 МАК (мінімальна альвеолярна концентрація) BLM-240 і є концентрацією, яку використовують для різних хірургічних процедур в інших країнах. Виходячи з цих висновків, ми вважаємо за доцільне розширити масштаб дослідження за рахунок більшого розміру вибірки, перевірити ефективність і корисність BLM-240 щодо пробудження та відновлення, як очікується виходячи з фармакокінетичного профілю BLM-240, та накопичити дані з безпеки у наступному клінічному дослідженні.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Підпис: Джессіка Сватек

Електронний підпис: Джессіка Сватек
Підстава: Я затверджую цей документ
Дата: 18.01.2024 19:03 CST

E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)

(П. І. Б.)



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

Annex 30

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products,
submitted for state registration (re-registration),
as well as expert review of material for changes to registration materials
during the validity of the registration certificate
(art. 4, section IV)

Clinical research report No 68

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid
2. The applicant	Baxter SA, Belgium
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium
4. the undertaken study:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	Study to assess the safety of BLM-240 in surgery patients BLM-240-002
6. Phase of clinical research	Phase I/II
7. Time frame of clinical research	2 May 2007 – 15 June 2007
8. Countries where the clinical research was conducted	Japan
9. The number of persons under investigation:	Planned: 3 subjects Analyzed: 3 subjects Completed: 3 subjects
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To investigate the safety of BLM-240 in surgery patients during and after anesthetic maintenance with BLM-240 at 8.5%

11. Clinical research design

Open-label study

12. Main inclusion criteria

- American Society of Anesthesiologists (ASA) classification: Class I
- Age: 20 to less than 45 years (at the time of giving consent)
- Body mass index (BMI): 18.5 to 24.9 (kg/m²) (at the time of screening)
- Patients who have not smoked for at least 5 years (at the time of giving consent)

13. Test medicinal product, method of administration, efficiency

Name of test drug: BLM-240

Dosage form: 240 mL per bottle (brown glass bottle)

Dosage and administration: After tracheal intubation, inhalation of a mixed gas (50-75% air + 25-50% oxygen; gas flow rate, 4 to 6 L/min) was initiated. After the end-tidal carbon dioxide concentration became stable at 30 to 35 mmHg, BLM-240 inhalation was initiated at 6.0% along with inhalation of the mixed gas, and the inspired concentration of BLM-240 was gradually increased to achieve the target end-tidal anesthetic concentration of 8.5% (over a period of about 10 minutes). Upon confirmation that the end-tidal anesthetic concentration reached 8.5% and that the subject was ready for surgery based on the circulatory dynamics, the prescribed surgery was initiated. Once the surgery was initiated, the end-tidal anesthetic concentration was maintained at a level not lower than 8.5% until, at least, completion of a surgical procedure, such as skin incision and fasciotomy. After the concentration was maintained at 8.5% for some time, the inspired concentration of BLM-240 was allowed to be increased or decreased as appropriate, depending on the circulatory dynamics. As a general rule, however, the inspired concentration was not increased to a level which might cause the end-tidal anesthetic concentration to exceed 18%.

D-Vapor[®] (Desflurane Vaporizer; Draeger Medical)

14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency

N/A

15. Concomitant therapy

As a general rule, no anesthetic agents, sedatives, or muscle relaxants other than those specified in the protocol were allowed to be used from just before the start of propofol administration to the end of BLM-240 inhalation. Concomitant use of BLM-240 and other anesthetic agents was prohibited during this period.

16. Efficacy evaluation criteria

- Time to awakening and recovery from anesthesia (eye opening, extubation, and ability to state the date of birth)
- Controllability of anesthetic depth
- Assessment of surgical performance

17. Safety assessment criteria

- Adverse events
- Changes over time in laboratory values, body weight, ECG, blood pressure, heart rate, respiratory rate, body temperature, oxygen saturation, minute ventilation, end-tidal carbon dioxide concentration, and serum and urine concentrations of inorganic fluoride ion and TFA
- Malfunction, etc. of vaporizer for BLM-240

18. Statistical methods

The safety analysis set for this study was defined as a group of subjects who received BLM-240 at 8.5% or higher as the end-tidal anesthetic concentration. A list of all adverse events with information on severity, seriousness, causal relationship with the study drug, etc. and a summary table were prepared. Regarding laboratory test values, etc., the summary statistics for values measured at each time point and changes from baseline to subsequent values were calculated. Changes from baseline in each subject's data over time and summary data for measured values and changes from baseline in all subjects were plotted in graphs. One-sample t-test was performed to compare data obtained before administration of propofol or BLM-240 with those obtained at each subsequent time point.

19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)

One male patient (33.3%) and two female patients (66.7%) were enrolled (there were more female subjects than male subject). The mean (\pm SD) age was 25.7 ± 3.5 years [the mean (\pm SD) values are hereinafter displayed in the text]. The BMI was 19.60 ± 0.44 kg/m².

20. Efficiency results

The controllability of anesthetic depth was assessed as "adequate" in all subjects. In addition, surgical performance was assessed as "surgery not hindered" in all subjects. The mean (\pm SD) time to awakening (eye opening) after anesthesia, time to extubation, and time to ability to state the date of birth were 9.0 ± 3.6 , 10.0 ± 3.6 , and 11.3 ± 4.2 minutes, respectively.

21. Safety results

A total of 22 adverse events occurred in 3 of 3 subjects (100%) in the safety analysis set. Adverse events which occurred at least twice included: 3 events of "Palatal oedema" (n=3), 3 events of "Heart rate increased" (n=3), 3 events of "Pharyngolaryngeal pain" (n=3), 2 events of "Enlarged uvula" (n=2), 2 events of "Bilirubin total increased" (n=2), and 2 events of "White blood cell count increased" (n=2). All of these events were non-serious and mild in severity. Five adverse drug reactions (ADRs) occurred in 3 of 3 subjects (100.0%), which included 3 events of "Heart rate increased" (n=3) and 2 events of "Bilirubin total increased" (n=2). All of these ADRs resolved without treatment. No malfunction or device-related adverse event was observed with the vaporizer for BLM-240.

22. Conclusion (evaluation)

When anesthesia was maintained with BLM-240 at 8.5% or higher concentrations (recommended maximum concentration of BLM-240 in foreign countries), surgery was performed without problem, and the anesthetic depth could be controlled without difficulty during anesthetic maintenance. As for safety, no clinically significant adverse event was observed, suggesting that BLM-240 is safe and well-tolerated in Japanese patients as well, when it is administered at 8.5% or higher concentrations, the

recommended maximum concentration of
BLM-240 in foreign countries.

Applicant (holder of
registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica
Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 19:03 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

(Name)

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 № 68

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина			
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія			
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія			
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження з вивчення безпеки BLM-240 у хірургічних пацієнтів. BLM-240-002			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I/II			
7. Період проведення клінічного випробування	3 02 травня 2007 р. по 15 червня 2007 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 3 пацієнти. Проаналізовані: 3 пацієнти. Завершили дослідження: 3 пацієнти.			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідити безпеку BLM-240 у хірургічних пацієнтів під час та після анестезії з використанням BLM-240 у концентрації 8,5			
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите дослідження			



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРС Н.В.**

12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) I • Вік: від 20 до менше 45 років (на момент підписання інформованої згоди) • Індекс маси тіла (ІМТ): 18,5–24,9 (кг/м²) (на момент скринінгу) • Пацієнт не палив щонайменше 5 років (на момент підписання інформованої згоди)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: BLM-240</p> <p>Форма випуску: 240 мл у флаконі (флакон із коричневого скла)</p> <p>Дозування та застосування: Після інтубації трахеї розпочали інгаляцію змішаного газу (50–75 % повітря + 25–50 % кисню; швидкість потоку газу від 4 до 6 л/хв). Після того, як концентрація CO₂ наприкінці видиху ставала стабільною на рівні 30–35 мм рт.ст., розпочали інгаляцію BLM-240 у концентрації 6,0 % разом з інгаляцією змішаного газу, і поступово збільшували вдихувану концентрацію BLM-240 до досягнення цільової концентрації анестетика наприкінці видиху 8,5 % (протягом приблизно 10 хвилин). Після підтвердження того, що концентрація анестетика наприкінці видиху досягла 8,5 % і що пацієнт готовий до операції, виходячи з динаміки кровообігу, розпочинали призначене хірургічне втручання. Після початку операції концентрацію анестетика наприкінці видиху підтримували на рівні не нижче 8,5 % принаймні до завершення хірургічної процедури, наприклад, розрізу шкіри та фасціотомії. Після того, як концентрацію підтримували на рівні 8,5 % протягом певного часу, вдихувану концентрацію BLM-240 можна було збільшити або зменшити залежно від динаміки кровообігу. Однак, як правило, вдихувану концентрацію не збільшували до рівня, що міг би призвести до концентрації анестетика наприкінці видиху понад 18 %.</p> <p>D-Vapor® (випарник десфлурану; Draeger Medical)</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРСЬКА Н.В.**

14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Н/З
15. Супутня терапія	Як правило, від початку введення пропофолу до закінчення інгаляції BLM-240 не дозволялося використовувати жодні анестезуючі засоби, седативні препарати або міорелаксанти, окрім тих, що зазначені у протоколі. Одночасне застосування BLM-240 та інших анестезуючих засобів протягом цього періоду було заборонено.
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Час до пробудження та відновлення після анестезії (розплющення очей, екстубація, здатність назвати дату народження). • Контрольованість глибини анестезії. • Оцінка результатів оперативного втручання.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>- Небажані явища</p> <p>- Зміни з часом лабораторних показників, маси тіла, ЕКГ, артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, частоти дихання, температури тіла, сатурації кисню, хвилинної вентиляції, кінцевої концентрації вуглекислого газу, а також концентрації неорганічного іона фтору та ТФА в сироватці крові та сечі</p> <p>- Несправність і т. п. випарника для BLM-240</p> <ul style="list-style-type: none"> • Небажані явища • Зміни з часом лабораторних показників, маси тіла, ЕКГ, артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, частоти дихання, температури тіла, сатурації киснем, хвилинного об'єму вентиляції легень, концентрації вуглекислого газу наприкінці видиху, а також концентрації іонів неорганічного фтору та трифтороцтової кислоти (ТФОК) у сироватці крові та сечі. • Несправність і т. п. випарника для BLM-240.
18. Статистичні методи	<p>Для аналізу безпеки у цьому дослідженні було визначено групу пацієнтів, які отримували BLM-240 у концентрації 8,5 % або вище як концентрацію анестетика наприкінці видиху. Було підготовлено перелік усіх небажаних явищ з інформацією про тяжкість, серйозність,</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
З ПІДГОТОВЛЕНИМ
ДОСТОВІРНИМ
ПЕРЕКЛАДОМ ЗАСВІДЧУЮ**
Кінауріс Н.В.

	<p>причинно-наслідковий зв'язок з досліджуваним препаратом тощо, а також зведену таблицю. Щодо показників лабораторних аналізів, розраховували зведену статистику для показників, виміряних у кожній часовій точці, та зміни від початкового рівня до наступних значень. Зміни даних від початкового рівня кожного пацієнта з часом, а також зведені дані для виміряних значень і змін від початкового рівня у всіх пацієнтів були наведені у графіках. Для порівняння даних, отриманих до введення пропофолу або BLM-240, з даними, отриманими у кожній наступній часовій точці, використовували одновибірковий t-критерій.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>До дослідження включили одного пацієнта чоловічої статі (33,3 %) та двох пацієнок жіночої статі (66,7 %). Середній (\pm СВ) вік становив $25,7 \pm 3,5$ року [середнє значення (\pm СВ) наводяться далі у тексті]. ІМТ становив: $19,60 \pm 0,44$ кг/м².</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Контрольованість глибини анестезії була оцінена як «адекватна» у всіх пацієнтів. Крім того, хірургічне втручання було оцінено як «хірургічне втручання без перешкод» у всіх пацієнтів. Середнє значення (\pm СВ) часу до пробудження (розплющування очей) після анестезії, часу до екстубації та часу до здатності назвати дату народження становили $9,0 \pm 3,6$, $10,0 \pm 3,6$ та $11,3 \pm 4,2$ хвилини відповідно.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Загалом 22 небажані явища виникли у 3 з 3 пацієнтів (100 %) з вибірки для аналізу безпеки. Небажані явища, які виникали щонайменше двічі: 3 випадки «набряк піднебіння» (n=3), 3 випадки «прискорене серцебиття» (n=3), 3 випадки «фаринголарингеальний біль» (n=3), 2 випадки «збільшення язичка» (n=2), 2 випадки «підвищення рівня загального білірубіну» (n=2) та 2 випадки «збільшення числа лейкоцитів» (n=2). П'ять побічних реакцій на лікарський засіб (ПРЛЗ) виникли у 3 з 3 пацієнтів (100,0 %), які включали 3 випадки «збільшення частоти серцевих скорочень» (n=3) та 2 випадки «підвищення рівня загального білірубіну» (n=2). Всі ці ПРЛЗ минули без лікування. Жодних несправностей або небажаних явищ, пов'язаних з пристроєм,</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГЛЯНЬ З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

	не спостерігали при використанні випарника для BLM-240.
22. Висновок (заключення)	Коли для підтримання анестезії застосовували BLM-240 у концентрації 8,5 % або вище (рекомендована максимальна концентрація BLM-240 в інших країнах), хірургічне втручання було виконано без ускладнень, а глибину анестезії можна було без труднощів контролювати під час підтримання анестезії. Що стосується безпеки, клінічно значущих небажаних явищ не спостерігали, що свідчить про те, що BLM-240 є безпечним і добре переноситься японськими пацієнтами, коли його вводять у концентрації 8,5% або вище (рекомендована максимальна концентрація BLM-240 в інших країнах).
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підпис: Джессіка Сватек</p> <p>Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 18.01.2024 19:03 CST</p> <p>E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)</p> <p>_____ (П. І. Б.)</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЯНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРСЬКА Н.В.

to the Procedure of registration materials examination of medicinal products, submitted for state registration (re-registration), as well as expert review of material for changes to registration materials during the validity of the registration certificate (art. 4, section IV)

Clinical research report No 69

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid
2. The applicant	Baxter SA, Belgium
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium
4. the undertaken study:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	Phase II/III clinical study with BLM-240 in adult surgical patients requiring general anesthesia BLM-240-003
6. Phase of clinical research	Phase II/III
7. Time frame of clinical research	12 Feb 2008 – 9 Sep 2008
8. Countries where the clinical research was conducted	Japan
9. The number of persons under investigation:	Planned: 210 subjects Analyzed: 224 enrolled subjects Efficacy analysis set: Full analysis set (FAS): 216 subjects Per-protocol set (PPS): Efficacy (ability) as an anesthetic drug: 191 subjects Awakening/recovery from anesthesia (time from the end of study drug delivered

10. Purpose and secondary objectives of the clinical research

to extubation): 196 subjects
 Safety analysis set: 216 subjects

- To evaluate the efficacy (ability) and safety of BLM-240 (N₂O group and O₂ group) for maintenance of general anesthesia with concomitant use of analgesics and muscle relaxants in patients undergoing surgery in the chest, abdomen, joints/limbs, back, and neck, which is usually performed under general anesthesia in Japan, using as indicators the presence or absence of body movement, recall, and memory, changes in blood pressure and heart rate, and the presence or absence of rescue treatment during anesthetic maintenance
- To demonstrate the non-inferiority of BLM-240 (N₂O group) to comparator sevoflurane (with N₂O) in terms of awakening/recovery from anesthesia, using time from the end of study drug delivered to extubation as an indicator

11. Clinical research design

Randomized, non-blinded, comparative study

12. Main inclusion criteria

- American Society of Anesthesiologists (ASA) classification: Class I to III
- Age: 20 to less than 70 years (at the time of giving consent)
- Patients scheduled to undergo any of the following operations
 - Chest (thoracotomy, thoracotomy + laparotomy, endoscopic surgery: excluding cardiovascular surgery)
 - Abdomen (laparotomy, endoscopic surgery: excluding Cesarean section in case of laparotomy)
 - Joints (limbs: including peripheral vessels)
 - Back (spine)
 - Neck (neck, throat)
- Patients requiring hospitalization for at least 3 days/2 nights from the day before surgery to the day after surgery
- Patients who had given written informed consent

13. Test medicinal product, method of administration, efficiency

Administration of BLM-240 was initiated at 3% (vaporizer dial setting) with N₂O (50-70%). The inspired concentration of BLM-240 was adjusted depending on the patient's condition during anesthetic maintenance (gas flow rate: 2 to 6 L/min).

Administration of BLM-240 was initiated at 3% (vaporizer dial setting) with O₂ (≥30%). The inspired concentration of BLM-240 was adjusted depending on the patient's condition during anesthetic maintenance (gas flow rate: 2 to 6 L/min).

The depth of anesthesia during anesthetic maintenance was controlled by adjusting the concentration of the study drug (inhalational anesthetic) according to the patient's condition (hemodynamic and other parameters) until the end of surgery (including procedures associated with the surgery).

D-Vapor (Desflurane Vaporizer)

14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency

Administration of sevoflurane was initiated at 1% (vaporizer dial setting) with N₂O (50-70%). The inspired concentration of sevoflurane was adjusted depending on the patient's condition during anesthetic maintenance (gas flow rate: 2 to 6 L/min).

The depth of anesthesia during anesthetic maintenance was controlled by adjusting the concentration of the study drug (inhalational anesthetic) according to the patient's condition (hemodynamic and other parameters) until the end of surgery (including procedures associated with the surgery).

D-Vapor (Desflurane Vaporizer)

15. Concomitant therapy

Additional doses of fentanyl and vecuronium were allowed to be administered if necessary during anesthetic maintenance. The dose of fentanyl should not exceed 2.0 µg/kg/hr. If any drug (including permitted concomitant medications) was used during the period from the day before surgery until the time of observation and examination for the follow-up period, the details (name of the drug, dosing period, route of administration,

16. Efficacy evaluation criteria

dosage and administration, and reason for use) were recorded in the CRF.

Efficacy (ability) as an anesthetic drug; awakening/recovery from anesthesia (time from the end of study drug delivered to extubation); awakening/recovery from anesthesia (time from the end of study drug delivered to awakening, time to stating the birth date, and time to reaching an Aldrete score ≥ 8); changes in bispectral index (BIS) during anesthetic maintenance; use of rescue medications, such as vasopressors and depressors, during anesthetic maintenance; changes in end-tidal and inspired concentrations of the inhaled anesthetic drug during anesthetic maintenance; BLM-240 concentrations that successfully maintain anesthesia, keeping the patient in stable condition (systolic pressure 80 to <150 mmHg and heart rate 50 to <100 beats per minute without requiring rescue treatment with vasopressors or depressors or additional dose or dose adjustment of opioid analgesic

17. Safety assessment criteria

Changes in hemodynamic and respiratory parameters during anesthetic maintenance, changes over time in ECG and laboratory data, and adverse events

18. Statistical methods

Efficacy was analyzed using data from both the Full Analysis Set (FAS) and Per-Protocol Set (PPS), but FAS was the primary analysis set in this study. To evaluate the efficacy (ability) of BLM-240 as an anesthetic drug, the BLM-240 group (combined data for the N₂O and O₂ groups) was analyzed. To demonstrate the non-inferiority of BLM-240 in terms of awakening/recovery from anesthesia, the BLM-240 N₂O group and the sevoflurane group were analyzed using time from the end of study drug delivered to extubation as an indicator.

Efficacy: The efficacy (ability) of BLM-240 as an anesthetic drug was evaluated using the five grades (from "Excellent Ability" to "Inadequate") based on the evaluation criteria for anesthetic maintenance. The grade of "Some Ability" and higher grades were considered effective, and the effectiveness rate and its 95% confidence interval in the BLM-240 group (combined data for the N₂O and O₂ groups) were

calculated. The efficacy of BLM-240 was judged to be demonstrated if the lower limit of 95% confidence interval for effectiveness rate was higher than 90%.

Awakening/recovery from anesthesia (time from the end of study drug delivered to extubation).

Adjusted means of time to extubation in the BLM-240 N₂O group and sevoflurane group (with N₂O), which were obtained from analysis of covariance with surgical site and surgery time as covariates, were used to verify the non-inferiority of BLM-240 to the comparator sevoflurane, with $\Delta = 1.0$ (minute) and significance level $\alpha = 2.5\%$ (one-sided).

To verify non-inferiority, the point estimate for difference between the BLM-240 N₂O group and the sevoflurane group and its 95% confidence interval were calculated. Non-inferiority was considered to be demonstrated if the upper limit of the 95% confidence interval for the difference in time to extubation between the two groups was less than 1.0 minute.

Safety: Patients who received the allocated study drug were included in the safety analysis set.

19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)

71 men (42.8%) and 95 women (57.2%) in the BLM-240 group and 19 men (38.0%) and 31 women (62.0%) in the sevoflurane group. ASA status, in the BLM-240 group 113 patients (68.1%) had Class I status, and 53 patients (31.9%) had Class II status. In the sevoflurane group, 37 patients (74.0%) had Class I status, and 13 patients (26.0%) had Class II status.

The mean (\pm SD) ages were 48.1 ± 12.6 years in the BLM-240 group and 45.7 ± 13.4 years in the sevoflurane group [the mean (\pm SD) values are hereinafter in the same manner]. The BMI values were 22.12 ± 2.80 kg/m² in the BLM-240 group and 22.52 ± 3.45 kg/m² in the sevoflurane group. The surgery times were 127.0 ± 84.3 min in the BLM-240 group and 113.5 ± 61.6 min in the sevoflurane group.

Among these demographic and other characteristics, there was no factor with a significant difference between the BLM-240 group and the sevoflurane group or between

20. Efficiency results

the BLM-240 N₂O group and the sevoflurane group.

Since BLM-240 met the predetermined criteria for the primary endpoints, i.e., (1) efficacy (ability) as an anesthetic drug and (2) awakening/recovery from anesthesia (time from the end of study drug delivered to extubation), it was confirmed that BLM-240 was an effective inhalational anesthetic and was not inferior to the comparator sevoflurane in terms of awakening/recovery from anesthesia.

21. Safety results

The safety of BLM-240 was evaluated on the basis of not only the occurrence of these adverse events and ADRs but also changes over time in laboratory values, vital signs, and physical findings. The safety profile of BLM-240 was similar to that of the existing inhalational anesthetic sevoflurane.

22. Conclusion (evaluation)

BLM-240 is an effective and safe inhalational anesthetic drug in adult surgery patients requiring general anesthesia, with or without concomitant use of N₂O, if it is used under the conditions where muscle relaxants and opioid analgesics can be concomitantly used and appropriate measures such as fluid replacement and rescue treatment can be provided.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 19:03 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

(Name)

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 № 69

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина			
2. Заявник	Бакстер СА, Бельгія			
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія			
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	II/III фази клінічне дослідження препарату BLM-240 у дорослих хірургічних пацієнтів, які потребують загальної анестезії. BLM-240-003			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II/III			
7. Період проведення клінічного випробування	3 12 лютого 2008 р. по 09 вересня 2008 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Японія			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 210 пацієнтів Проаналізовані: 224 пацієнти, включені до дослідження. Вибірка аналізу ефективності: Повна вибірка аналізу (PASS) 216 пацієнтів. Вибірка пацієнтів, які виконали умови протоколу (PPS): Ефективність (здатність) як			



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРСЬКА Н.В.**

	<p>анестезуючого препарату: 191 пацієнт Пробудження/відновлення після анестезії (час від закінчення введення досліджуваного препарату до екстубації): 196 пацієнтів. Вибірка аналізу безпеки: 216 пацієнтів.</p>
<p>10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Оцінити ефективність (придатність) та безпеку BLM-240 (група N₂O та група O₂) для підтримання загальної анестезії з одночасним застосуванням анальгетиків та міорелаксантів у пацієнтів, яким виконується оперативне втручання на грудній клітці, черевній порожнині, суглобах/кінцівках, спині та шиї, що зазвичай в Японії виконується під загальною анестезією, використовуючи в якості індикаторів наявність або відсутність рухів тіла, пробудження під час оперативного втручання, пам'яті про процедуру, зміни артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, а також наявність або відсутність реанімаційних заходів у процесі анестезіологічного підтримання. • Продемонструвати не меншу ефективність BLM-240 (група N₂O) порівняно з препаратом порівняння севофлураном (з N₂O) з точки зору пробудження/відновлення після анестезії, використовуючи в якості індикатора час від припинення введення досліджуваного препарату до екстубації.
<p>11. Дизайн клінічного випробування</p>	<p>Рандомізоване, несліпе, порівняльне дослідження</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) I, II або III • Вік: від 20 до менше 70 років (на момент підписання інформованої згоди) • Пацієнти, яким заплановане будь-яке з наступних оперативних втручань: <ul style="list-style-type: none"> ○ Грудна клітка (тораотомія, тораотомія + лапаротомія, ендоскопічна хірургія: за винятком серцево-судинної хірургії);


**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРСЬКА Н. В.**

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Живіт (лапаротомія, ендоскопічна хірургія: за винятком кесаревого розтину у випадку лапаротомії); ○ Суглоби (кінцівки: включаючи периферичні судини); ○ Спи́на (хребет); ○ Шия (шия, горло). ● Пацієнти, які потребують госпіталізації щонайменше на 3 дні/2 ночі з дня до операції до дня після операції. ● Підписання інформованої згоди.
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Введення BLM-240 розпочинали з 3 % (налаштування випарника) з N₂O (50–70 %). Концентрацію BLM-240 регулювали залежно від стану пацієнта під час підтримання анестезії (швидкість потоку газу: від 2 до 6 л/хв).</p> <p>Введення BLM-240 розпочинали з 3 % (налаштування випарника) з O₂ (≥ 30 %). Концентрацію BLM-240 регулювали залежно від стану пацієнта під час підтримання анестезії (швидкість потоку газу: від 2 до 6 л/хв).</p> <p>Глибину анестезії під час підтримання анестезії контролювали шляхом коригування концентрації досліджуваного препарату (інгаляційного анестетика) відповідно до стану пацієнта (гемодинамічних та інших параметрів) до кінця оперативного втручання (включаючи пов'язані з ним процедури).</p> <p>D-Varor[®] (випарник десфлурану)</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Введення севофлурану починали з 1 % (налаштування на випарника) з N₂O (50–70 %). Вдихувану концентрацію севофлурану регулювали залежно від стану пацієнта під час підтримання анестезії (швидкість потоку газу: від 2 до 6 л/хв).</p> <p>Глибину анестезії під час підтримання анестезії контролювали шляхом коригування концентрації досліджуваного препарату (інгаляційного анестетика) відповідно до стану пацієнта (гемодинамічних та інших параметрів) до кінця оперативного втручання (включаючи пов'язані з ним процедури).</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗБІДН. З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІВАУРІС Н.В.**

	D-Vapor® (випарник десфлурану)
15. Супутня терапія	<p>Додаткові дози фентанілу та векуронію дозволялося вводити за потреби під час підтримання анестезії. Доза фентанілу не повинна перевищувати 2,0 мкг/кг/год. Якщо будь-який препарат (включаючи дозволені супутні препарати) застосовували у період з дня перед оперативним втручанням до моменту спостереження та обстеження у період подальшого спостереження, деталі (назва препарату, період дозування, шлях введення, дозування, спосіб та причина застосування) заносилися в індивідуальну реєстраційну форму.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність (придатність) як анестезуючого препарату; пробудження/відновлення після анестезії (час від припинення введення досліджуваного препарату до екстубації); пробудження/відновлення після анестезії (час від припинення введення досліджуваного препарату до пробудження, час до здатності назвати дату народження та час до досягнення оцінки за шкалою Альдрета ≥ 8); зміни біспектрального індексу (BIS) під час підтримання анестезії; використання резервних препаратів, таких як вазопресори та депресори, під час підтримання анестезії; зміни концентрації наприкінці видиху та вдихуваної концентрації інгаляційного анестетика під час підтримання анестезії; концентрації BLM-240 для успішного підтримання анестезії (стабільний стан пацієнта із систолічним тиском від 80 до < 150 мм рт.ст. та частотою серцевих скорочень від 50 до < 100 уд/хв) без потреби застосування резервної терапії вазопресорами або депресорами або додаткової дози чи корекції дози опіоїдного анальгетика.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Зміни гемодинамічних і респіраторних параметрів під час анестезіологічного забезпечення, зміни з часом ЕКГ лабораторних даних, а також небажані явища</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЄ
КІНАУРІС Н.В.**

18. Статистичні методи

Ефективність аналізували, використовуючи дані як повної вибірки аналізу (FAS), так і вибірки пацієнтів, які виконали умови протоколу (PPS), проте вибірка FAS була основною для аналізу в цьому дослідженні. Для оцінки ефективності (придатності) BLM-240 як анестезуючого препарату було проаналізовано групу BLM-240 (об'єднані дані для груп N₂O і O₂). Щоб продемонструвати не меншу ефективність BLM-240 з точки зору пробудження/відновлення після анестезії, було проаналізовано групу BLM-240 N₂O та групу севофлурану, використовуючи дані про час від припинення введення досліджуваного препарату до екстубації, як показник.

Ефективність: Ефективність (здатність) BLM-240 як анестезуючого препарату оцінювали за п'ятьма ступенями (від «відмінної придатності» до «непридатний») на основі критеріїв оцінки підтримання анестезії. Ступіть оцінки «деяка придатність» та вищі вважалися ефективними, а також розраховували показник ефективності та його 95 % довірчий інтервал у групі BLM-240 (об'єднані дані для груп N₂O та O₂). Ефективність BLM-240 вважалася доведеною, якщо нижня межа 95 % довірчого інтервалу для показника ефективності перевищувала 90 %. Пробудження/відновлення після анестезії (час від припинення введення досліджуваного препарату до екстубації). Скориговані середні значення часу до екстубації у групі BLM-240 N₂O та групі севофлурану (з N₂O), які були отримані у результаті коваріаційного аналізу з ділянкою та часом оперативного втручання в якості коваріат. Були використані для перевірки не меншої ефективності BLM-240 ніж препарат порівняння севофлурану з $\Delta = 1,0$ (хвилини) та рівнем значущості $\alpha = 2,5\%$ (однобічний). Для перевірки не меншої ефективності розраховували точкову оцінку різниці між групою BLM-240 N₂O і групою севофлурану та її 95 % довірчий інтервал. Вважалася, що не менша ефективність



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРС Н.В.**

	<p>була доведена, якщо верхня межа 95 % довірчого інтервалу для різниці у часі до екстубації між двома групами становила менше 1,0 хвилини.</p> <p>Безпека: Пацієнти, які отримували призначений досліджуваний препарат, були включені до вибірки аналізу безпеки.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>71 чоловік (42,8 %) та 95 жінок (57,2 %) у групі BLM-240 і 19 чоловіків (38,0 %) та 31 жінка (62,0 %) у групі севофлурану. Статус АТА, група BLM-240 113 пацієнтів (68,1 %) – I та 53 пацієнти (31,9 %) – II; у групі севофлурану 37 пацієнтів (74,0 %) – I та 13 пацієнтів (26,0 %) – II.</p> <p>Середній вік (\pm СВ) становив $48,1 \pm 12,6$ року в групі BLM-240 і $45,7 \pm 13,4$ року в групі севофлурану. (Середні значення (\pm СВ) далі наведені таким же чином). Значення ІМТ становили $22,12 \pm 2,80$ кг/м² у групі BLM-240 та $22,52 \pm 3,45$ кг/м² у групі севофлурану. Тривалість оперативного втручання становила $127,0 \pm 84,3$ хв у групі BLM-240 та $113,5 \pm 61,6$ хв у групі севофлурану.</p> <p>Серед цих демографічних та інших характеристик не було жодного фактора зі значущою різницею між групою BLM-240 і групою севофлурану або між групою BLM-240 N₂O і групою севофлурану.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Оскільки BLM-240 відповідав попередньо визначеним критеріям для первинних кінцевих точок, а саме: (1) ефективність (придатність) як анестезуючого препарату та (2) пробудження/відновлення після анестезії (час від припинення введення досліджуваного препарату до екстубації), було підтверджено, що BLM-240 є ефективним інгаляційним анестетиком та не менш ефективний за препарат порівняння севофлуран щодо пробудження/відновлення після анестезії.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Безпеку BLM-240 оцінювали на основі не тільки виникнення небажаних явищ і повідомлень про побічні реакції на препарат, а й змін із часом лабораторних показників, життєво важливих функцій і фізикальних даних. Профіль безпеки BLM-240 був подібним до профілю безпеки застосовуваного на даний час інгаляційного анестетика севофлурану.</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
Кінауріс Н.В.**

22. Висновок (заключення)

BLM-240 є ефективним і безпечним інгаляційним анестетиком для дорослих хірургічних пацієнтів, які потребують загальної анестезії, з або без супутнього застосування N₂O, якщо він застосовується в умовах, коли можливе одночасне застосування міорелаксантів та опіоїдних анальгетиків і можна взяти відповідних заходів, таких як заміщення рідини та надання невідкладної допомоги.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Підпис: Джессіка Сватек

Електронний підпис: Джессіка Сватек
Підстава: Я затверджую цей документ
Дата: 18.01.2024 19:03 CST

E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)

_____ (П. І. Б.)



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
Кінауріс Н. В.