

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 22

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 N/A
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 Comparison of Two Inhalation Induction Techniques with Desflurane in Surgical Patients I-653-10A1 IND #32,363
6. Phase of clinical research	Phase I
7. Time frame of clinical research	25 Oct 1989 – 02 Jun 1990
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: Not formally estimated; Randomized: 24 subjects; Completed: 24 subjects; Analysed: 23 subjects (efficacy); 24 subjects (safety)

10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To evaluate the safety and efficacy of the single-breath inhalation compared with the conventional inhalation induction techniques using desflurane administered by mask. Additionally, the study was designed to identify an optimal concentration for delivery by the single-breath induction technique (i.e., concentration achieving rapid loss of consciousness with minimal coughing).
11. Clinical research design	Open-label, comparative, randomized, controlled study
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Age: 18 to 75 years • Sex: Male and Female • ASA Status: I, II or III
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	<p>Name of Active Ingredient: Desflurane</p> <p>Dosage and Administration: <u>Single-breath induction</u> Initial dose: 3.5-4.0 MAC (24-28%) inspired concentration of desflurane with the mask. Based on the degree and duration of coughing when this concentration was administered, the investigator was to decrease the initial desflurane concentration in subsequent 3 patients by approximately 0.5 MAC decrements (i.e., 20-24% for the next 3 patient). The goal of administering diminishing doses of desflurane was to determine the lowest concentration by which the single-breath technique can used to achieve rapid loss of consciousness.</p> <p><u>Conventional mask induction</u> Initial dose: 0.5 MAC desflurane (3.0-3.6%) and the inspired concentration increased every third breath until loss of consciousness ensued.</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	N/A
15. Concomitant therapy	Concomitant medications included fentanyl, atropine, ephedrine, neosynephrine,

betablockers or other appropriate antihypertensive therapy, as needed.

16. Efficacy evaluation criteria

Anaesthesia Induction Parameters

- Time to loss of consciousness (from mask on to loss of both lash reflex and response to verbal command).
- End-tidal and inspired concentrations of desflurane at the time of loss of consciousness.
- Incidence and duration of apnoea.

Anaesthesia Maintenance Parameters

- Total duration of anaesthesia (from mask on to desflurane and nitrous oxide off).
- End-tidal desflurane concentration/blood pressure immediately prior to and following skin incision.
- Percent of patients needing fentanyl during maintenance of anaesthesia; dose required and the time from induction to the administration of fentanyl.
- Percent of patients requiring antihypertensives, betablockers, anticholinergics or inotropic agents to control heart rate or blood pressure; the time from induction to the administration of the drug; dose required.

Emergence and Recovery Parameters

- Time from cessation of desflurane to the time the patient opens eyes.
 - Time from cessation of desflurane to the time the patient responds to commands.
 - The narcotic requirements over first hour in the recovery room.
 - Incidence and severity of vomiting and nausea prior to narcotic administration. Verbal pain evaluation, visual analogue pain and verbal sedation scales every 30 minutes in the recovery room or until narcotic administration.
 - Time from arrival to the recovery room to the time patient is sitting, drinking, discharged.
- Blood pressure, heart rate, respiration, oxygen saturation were measured intraoperatively and in recovery room.

17. Safety assessment criteria

	<p>Incidence and severity of apnoea, breath holding, excitement, laryngospasm, bronchospasm, coughing and secretion were noted on the case report form.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidence and severity of adverse drug events were recorded on the case report form.
<p>18. Statistical methods</p>	<p>Demographic data was summarized by treatment group.</p> <p>Efficacy: Cardiovascular function, respiratory parameters, time to loss of consciousness, duration of anaesthesia, time to open eyes, time to respond to command, time from arrival to recovery room to time patient is sitting, drinking, time to judge fit for discharge, the pain evaluation, inspired agent concentration, end-tidal agent concentration, memory of induction, intra-operative recall and acceptability of induction technique were also presented by treatment group.</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 group.</p>
<p>19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)</p>	<p>There were 11 patients of ASA Status I, 10 patients of ASA Status II and 3 patients of ASA Status III. The two treatment groups were comparable with regard to demographic variables. Seventy-five percent (75%) of the cases were cystoscopies</p>
<p>20. Efficiency results</p>	<p>Conventional induction End-tidal conc. - mean: 11.0 inspired conc. - mean: 14.9 Time to loss of concentration – 119 sec Overall rating anesthetic experience – 7.2 min Duration of anaesthesia – 25.4 min</p> <p>Incidence of breath holding – 7 (no), 3 (yes) Incidence of Laryngospasm - 10 (no), 13 (yes) Incidence of coughing - 0 (no), 10 (yes)</p>

21. Safety results

Incidence of apnoea - 9 (no), 1 (yes)

Single-breath induction

End-tidal conc. - mean: 12.4

inspired conc. - mean: 17.9

Time to loss of concentration - 55.7 sec

Overall rating anesthetic experience -
5.0 min

Duration of anaesthesia - 31.1 min

Incidence of breath holding - 9 (no), 5 (yes)

Incidence of Laryngospasm - 13 (no), 1 (yes)

Incidence of coughing - 4 (no), 10 (yes)

Incidence of apnoea - 12 (no), 2 (yes)

Adverse Events

Conventional induction

Arrhythmia (n=2), hypotension (n=0),
nausea (n=3), hypoxia (n=1), vomiting
(n=0), syncope (n=0)

Single-breath induction

Arrhythmia (n=2), hypotension (n=2),
nausea (n=4), hypoxia (n=1), vomiting
(n=1), syncope (n=1)

Laboratory

Potentially clinically significant laboratory
abnormal increases were observed in
glucose, creatinine, SGOT, SGPT and
sodium. Elevation of glucose, creatinine,
SGOT and SGPT were not clinically
significant and were probably a result of
surgical trauma.

22. Conclusion (evaluation)

Desflurane administered by the single-breath
induction technique, provided for the rapid,
safe, and effective induction of anaesthesia.
The patients induced by the single-breath
method lost consciousness significantly
faster than the patients induced by the
conventional method. The incidence of
coughing at the start of administration was
greater in patients induced by the single-
breath technique compared to the
conventional technique. Otherwise, no
significant differences between the two
techniques were observed in induction,
maintenance and recovery periods, nor in
respiratory reflexes (breath holding,
laryngospasm, secretions) or Day 1

assessments (clinical symptoms and patient acceptability of I-653). The most frequently observed adverse events were arrhythmia, hypotension, hypoxia and nausea.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 17, 2024 15:44 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 № 22

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 двох методів інгаляційної індукції десфлураном у хірургічних пацієнтів. I-653-10A1 IND #32,363			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I			
7. Період проведення клінічного випробування	3 25 жовтня 1989 р. по 02 червня 1990 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: Формально не оцінювали. Рандомізовані: 24 пацієнти. Завершили дослідження: 24 пацієнти. Проаналізовано: 23 пацієнти (ефективність), 24 пацієнти (безпека).			



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

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку та ефективність інгаляції одноразовим вдихом порівняно з звичайними методами індукції інгаляції з використанням десфлурану, що вводиться через маску. Крім того, дослідження було призначене для визначення оптимальної концентрації для доставки за допомогою техніки індукції одноразовим вдихом (тобто концентрації, що забезпечує швидку втрату свідомості з мінімальним кашлем).
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите порівняльне рандомізоване контрольоване дослідження
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Вік: від 18 до 75 років. • Стать: чоловіки та жінки. • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) I, II або III.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва діючої речовини: Десфлуран</p> <p>Дозування та застосування: <u>Індукція одноразовим вдихом</u> Початкова доза: 3,5–4,0 МАК (24–28 %) концентрації десфлурану при вдиху з маскою. На основі ступеня та тривалості кашлю при застосуванні цієї концентрації дослідник повинен був зменшити початкову концентрацію десфлурану у наступних 3 пацієнтів приблизно на 0,5 МАК (тобто 20–24 % для наступних 3 пацієнтів). Метою введення зменшуваних доз десфлурану було визначення найнижчої концентрації, при якій техніка одноразового вдиху може бути використана для досягнення швидкої втрати свідомості.</p> <p><u>Звичайна індукція з маскою</u> Початкова доза: 0,5 МАК десфлурану (3,0–3,6 %), концентрацію у вдиху збільшували з кожним третім вдихом до втрати свідомості.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Н/З
15. Супутня терапія	Супутні препарати включали фентаніл, атропін, ефедрин, неопенфран, бета-блокатори або іншу відповідну терапію.



**ПЕРЕКЛАД ЗОБЛЕНО
ЗІГЛЯНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРСЬК Н.В.**

	антигіпертензивну терапію, за необхідності.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Параметри індукції анестезії</p> <ul style="list-style-type: none"> • Час до втрати свідомості (від надягання маски до втрати війкового рефлексу та реакції на вербальну команду). • Концентрація десфлурану наприкінці видиху та концентрація у вдихуваному повітрі на момент втрати свідомості. • Частота та тривалість апное. <p>Параметри підтримання анестезії</p> <ul style="list-style-type: none"> • Загальна тривалість анестезії (від надягання маски до відключення десфлурану та закису азоту). • Концентрація десфлурану наприкінці видиху/артеріальний тиск безпосередньо перед та після розрізу шкіри. • Частка пацієнтів, які потребують застосування фентанілу під час підтримання анестезії; необхідна доза та час від індукції до введення фентанілу. • Частка пацієнтів, які потребують застосування антигіпертензивних засобів, бета-блокаторів, антихолінергічних або інотропних засобів для контролю частоти серцевих скорочень або артеріального тиску; час від індукції до введення препарату; необхідна доза. <p>Параметри пробудження після наркозу та відновлення</p> <ul style="list-style-type: none"> • Час від припинення застосування десфлурану до моменту, коли пацієнт розплющив очі. • Час від припинення застосування десфлурану до моменту, коли пацієнт здатний реагувати на команди. • Потреба в наркотичних засобах протягом першої години перебування у палаті післяопераційного спостереження. • Частота та тяжкість блювання та нудоти до застосування наркотичного засобу. Вербальна оцінка болю, візуальна аналогова шкала болю та вербальна шкала селатт кожні 30 хвилин у палаті післяопераційного



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗА ЖЕЛАННЯ З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРСЬКА Н.В.**

	<p>спостереження або до введення наркотичного засобу.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Час від надходження до палати післяопераційного спостереження до моменту, коли пацієнт здатний сидіти, пити чи виписується.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, дихання, сатурацію киснем вимірювали інтраопераційно та у палаті післяопераційного спостереження. Частоту та тяжкість апное, затримки дихання, збудження, ларингоспазму, бронхоспазму, кашлю та виділень відзначали в індивідуальній реєстраційній карті. • Частоту та тяжкість побічних реакцій на препарат відзначали в індивідуальній реєстраційній карті.
18. Статистичні методи	<p>Демографічні дані узагальнювали за групами лікування.</p> <p>Ефективність: Серцево-судинна функція, параметри дихання, час до втрати свідомості, тривалість анестезії, час до відкривання очей, час до відповіді на команду, час від прибуття до палати післяопераційного спостереження до часу, коли пацієнт може сидіти, пити, час до визнання придатним для виписки, оцінка болю, концентрація вдихуваного анестезуючого агента, концентрація анестезуючого агента наприкінці видиху, пам'ять про індукцію, частота пробудження під час оперативного втручання та прийнятність техніки індукції також були представлені за групами лікування.</p> <p>Безпека: Побічні реакції підсумовували за ступенем тяжкості та системами організму. Лабораторні дані порівнювали з відповідними значеннями діапазону норми. Клінічно аномально високі та аномально низькі лабораторні показники підсумовували за часом та за групами лікування.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Було 11 пацієнтів зі статусом АТА I, 10 пацієнтів зі статусом АТА II та 3 пацієнти зі статусом АТА III. Обидві групи лікування були порівняними за</p>



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

	демографічними показниками. У сімдесяти п'яти відсотках (75 %) випадків була проведена цистоскопія.
20. Результати ефективності	<p>Звичайна індукція</p> <p>Концентрація наприкінці видиху – середнє значення: 11,0 Концентрація у вдихуваному повітрі – середнє значення: 14,9 Час до втрати концентрації – 119 сек Зведена оцінка анестезії – 7,2 хв Тривалість анестезії – 25,4 хв</p> <p>Частота затримки дихання – 7 (ні), 3 (так) Частота ларингоспазму – 10 (ні), 13 (так) Частота кашлю – 0 (ні), 10 (так) Частота апное – 9 (ні), 1 (так)</p> <p>Індукція одноразовим вдихом</p> <p>Концентрація наприкінці видиху – середнє значення: 12,4 Концентрація у вдихуваному повітрі – середнє значення: 17,9 Час до втрати концентрації – 55,7 сек Зведена оцінка анестезії – 5,0 хв Тривалість анестезії – 31,1 хв</p> <p>Частота затримки дихання – 9 (ні), 5 (так) Частота ларингоспазму – 13 (ні), 1 (так) Частота кашлю – 4 (ні), 10 (так) Частота апное – 12 (ні), 2 (так)</p>
21. Результати безпеки	<p>Небажані явища</p> <p><u>Звичайна індукція</u> Аритмія (n=2), артеріальна гіпотензія (n=0), нудота (n=3), гіпоксія (n=1), блювання (n=0), синкопе (n=0)</p> <p><u>Індукція одноразовим вдихом</u> Аритмія (n=2), артеріальна гіпотензія (n=2), нудота (n=4), гіпоксія (n=1), блювання (n=1), синкопе (n=1)</p> <p>Лабораторні дані</p> <p>Потенційно клінічно значущі лабораторні відхилення від норми спостерігалися щодо глюкози, креатиніну, АСТ, АЛТ та натрію. Підвищення рівнів глюкози, креатиніну, АСТ і АЛТ не були клінічно значущими й ймовірно, були наслідком хірургічної травми.</p>



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

22. Висновок (заклучення)

Десфлуран при застосуванні методу індукції одноразовим вдихом забезпечував швидку, безпечну та ефективну індукцію анестезії. Пацієнти при застосуванні індукції одноразовим вдихом втрачали свідомість значно швидше, ніж пацієнти, яким застосовували індукцію звичайним методом. Частота кашлю на початку введення була вищою при індукції одноразовим вдихом порівняно зі звичайною індукцією. В іншому, не було виявлено суттєвих відмінностей між двома методами у періодах індукції, підтримання та відновлення, а також у дихальних рефlekсах (затримка дихання, ларингоспазм, виділення) або оцінках у 1-й день (клінічні симптоми та переносимість I-653 пацієнтами). Найчастіше спостережуваними небажаними явищами були аритмія, артеріальна гіпотензія, гіпоксія та нудота.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Підпис: Джессіка Сватек

Електронний підпис: Джессіка Сватек
Підстава: Я затверджую цей документ
Дата: 17.01.2024 15:44 CST

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

_____ (П. І. Б.)



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАХУРС 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 23

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
	N/A
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 Comparison of Two Inhalation Induction Techniques with Desflurane in Surgical Patients (The Effects of Premedication) I-653-10A2 IND #32,636
6. Phase of clinical research	Phase I
7. Time frame of clinical research	04 Sep 1990 – 08 Dec 1990
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: Not formally estimated; Randomized: 20 subjects; Completed: 20 subjects; Analyzed: 20 subjects (efficacy); 20 subjects (safety)

Analyzed: 20 subjects (efficacy); 20 subjects (safety)

10. Purpose and secondary objectives of the clinical research

To evaluate the effects of premedication with midazolam and fentanyl on the safety and efficacy of the single-breath inhalation compared with the conventional inhalation induction techniques using desflurane administered by mask. Prior to the placement of the mask, all patients received midazolam and fentanyl.

11. Clinical research design

Open-label, comparative, randomized, parallel study

12. Main inclusion criteria

- Age: 18 to 75 years
- Sex: Male or Female (who is neither breastfeeding nor of childbearing potential - surgically sterile at baseline or 1 year postmenopausal).
- ASA Status: I, II or III
- 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 Active Ingredient: Desflurane

Dosage and Administration:

Single-breath induction

Initial dose: Approximately 10% inspired concentration of desflurane by mask. This dose was based on the results obtained in the 14 patients induced using the single-breath technique during Part 1 of this protocol.

Conventional mask induction

Initial dose: 3.0-3.6% inspired desflurane concentration and was to be increased every third breath until loss of consciousness ensued.

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

N/A

15. Concomitant therapy

All concomitant medications given were to be recorded on the appropriate case report form

16. Efficacy evaluation criteria

Anesthesia Induction Parameters

- Time to loss of consciousness (from mask on to loss of both lash reflex and response to verbal command).
- End-tidal and inspired concentrations of desflurane at the time of loss of consciousness.
- Incidence and duration of apnea.
- Incidence of spontaneous movement, excitation, purposeful movement and myoclonus were recorded.

Anesthesia Maintenance Parameters

- Total duration of anesthesia (from mask on to desflurane and nitrous oxide off).
- End-tidal desflurane concentration/blood pressure immediately prior to and following skin incision.
- Percent of patients needing fentanyl during maintenance of anesthesia; dose required and the time from induction to the administration of fentanyl.
- Percent of patients requiring antihypertensives, betablockers, anticholinergics or inotropic agents to control heart rate or blood pressure; the time from induction to the administration of the drug; dose required.
- Mean and peak end-tidal desflurane concentration required to maintain blood pressure/heart rate within 20% of baseline.
- Incidence of spontaneous movement, excitation, purposeful movement, myoclonus and movement upon incision will be recorded.

Emergence and Recovery Parameters

- Time from cessation of desflurane to the time the patient opens eyes.
- Time from cessation of desflurane to the time the patient responds to commands.
- The narcotic requirements over first hour in the recovery room.
- Incidence and severity of vomiting and nausea prior to narcotic administration.
- Verbal pain evaluation, visual analog pain and verbal sedation scales every 30

	<p>minutes in the recovery room or until narcotic administration.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Time from arrival to the recovery room to the time patient is sitting, drinking, discharged. • Incidence of intra-operative recall and acceptability of the induction technique. • Memory of induction, perception of the odor of the agent, presence or absence of sore throat.
<p>17. Safety assessment criteria</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Blood pressure, heart rate, respiration, oxygen saturation were measured prior to the induction of anesthesia, at 2-minute intervals from induction to incision, at 1-minute intervals for 5 minutes after incision, every 15 minutes until the end of surgery, and in the recovery room. • Incidence and severity of apnea, breath-holding, excitement, laryngospasm, bronchospasm, coughing and secretion. • Incidence and severity of adverse drug events
<p>18. Statistical methods</p>	<p>Demographic data was to be summarized and compared by treatment group. All efficacy and safety parameters were to be compared and presented by treatment group. Adverse reactions were to be summarized by severity and by body system. Laboratory data were to be compared to the corresponding normal ranges. Clinically abnormally high and abnormally low laboratory values were to be summarized by time and by treatment group.</p>
<p>19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)</p>	<p>There were 7 patients of ASA Status I, and 13 patients of ASA Status II. The two treatment groups were comparable with regard to demographic variables. The majority of the cases were cystoscopies; other procedures included dilation and curettage, trans-urethral resection of bladder tumor and fulguration of condyloma.</p>
<p>20. Efficiency results</p>	<p><u>Conventional induction</u> End-tidal conc. - mean: 6.9 Time to loss of concentration - 104 sec Overall rating anesthetic experience - 7.1</p>

Duration of anesthesia – 27.3 min
 Incidence of breath holding – 10 (no), 0 (yes)
 Incidence of Laryngospasm - 9 (no), 1 (yes)
 Incidence of coughing - 7 (no), 3 (yes)
 Incidence of apnea - 10 (no), 0 (yes)

Single-breath induction

End-tidal conc. - mean: 9.0
 Time to loss of concentration – 48 sec
 Overall rating anesthetic experience – 8.7
 Duration of anesthesia – 31.3 min
 Incidence of breath holding – 10 (no), 0 (yes)
 Incidence of Laryngospasm - 10 (no), 0 (yes)
 Incidence of coughing - 7 (no), 3 (yes)
 Incidence of apnea - 10 (no), 0 (yes)

21. Safety results

Adverse Events

Conventional induction

Bradycardia (n=0), nausea (n=5), vomiting (n=1), laryngospasm (n=2)

Single-breath induction

Bradycardia (n=2), nausea (n=2), vomiting (n=1), laryngospasm (n=0)

Laboratory

Elevations in glucose and neutrophils and decreases in lymphocytes observed were judged by the investigator as not clinically significant or secondary to the surgical procedure. In both groups desflurane was effective in maintaining stable intraoperative and post-operative hemodynamic and respiratory parameters.

22. Conclusion (evaluation)

Desflurane administered by the single-breath induction technique, provided for the rapid, safe, and effective induction of anesthesia. The patients induced by the single-breath method lost consciousness significantly faster than the patients induced by the conventional method. Otherwise, there were no significant differences between the two techniques regarding respiratory reflexes and overall assessments of induction, maintenance and recovery periods and self-assessment 24 hours after surgery. The most frequently observed adverse events were nausea, vomiting, bradycardia and

laryngospasm. Premedication did not enhance the efficacy, safety and acceptability of one induction technique over the other.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 17, 2024 (Signature)

Email: jessica_svatek@baxter.com
(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 № 23

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 порівняння двох методів інгаляційної індукції десфлураном у хірургічних пацієнтів (вплив премедикації) I-653-10A2 IND #32,636
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 04 вересня 1990 р. по 08 грудня 1990 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: Формально не оцінювали. Рандомізовані: 20 пацієнтів. Завершили дослідження: 20 пацієнтів. Проаналізовано: 20 пацієнтів (ефективність), 20 пацієнтів (безпека).



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

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити вплив премедикації мідазоламом і фентанілом на безпеку та ефективність інгаляції одноразовим вдихом порівняно з традиційними методами індукції інгаляції з використанням десфлурану, що вводиться через маску. Перед надяганням маски всі пацієнти отримували мідазолам і фентаніл.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите порівняльне рандомізоване дослідження з паралельними групами
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Вік: від 18 до 75 років. • Стать: чоловіки та жінки (які не годують грудьми та не мають дітородного потенціалу – хірургічно стерильні на початковому етапі або через 1 рік після менопаузи). • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) I, II або III. • Пацієнти підписують інформовану згоду після того, як їм повністю пояснили суть дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва діючої речовини: Десфлуран</p> <p>Дозування та застосування: <u>Індукція одноразовим вдихом</u> Початкова доза: Приблизно 10 % концентрація десфлурану у вдихуваному повітрі через маску. Ця доза ґрунтується на результатах, отриманих у 14 пацієнтів, яким проводили індукцію з використанням техніки одноразового вдиху в Частині I цього протоколу.</p> <p><u>Звичайна індукція з маскою</u> Початкова доза: 3,0–3,6 % концентрацію у вдихуваному повітрі збільшували з кожним третім вдихом до втрати свідомості.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Н/З
15. Супутня терапія	Всі супутні препарати, які вводили, записували в індивідуальну реєстраційну форму.
16. Критерії оцінки ефективності	Параметри індукції анестезії



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗАРАЗІ В ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАРІС Н.В.**

- Час до втрати свідомості (від надягання маски до втрати війкового рефлексу та реакції на вербальну команду).
- Концентрація десфлурану наприкінці видиху та концентрація у вдихуваному повітрі на момент втрати свідомості.
- Частота та тривалість апное.
- Зафіксовані випадки спонтанних рухів, збудження, цілеспрямованих рухів та міоклонусів.

Параметри підтримання анестезії

- Загальна тривалість анестезії (від надягання маски до відключення десфлурану та закису азоту).
- Концентрація десфлурану наприкінці видиху/артеріальний тиск безпосередньо перед та після розрізу шкіри.
- Частка пацієнтів, які потребують застосування фентанілу під час підтримання анестезії; необхідна доза та час від індукції до введення фентанілу.
- Частка пацієнтів, які потребують застосування антигіпертензивних засобів, бета-блокаторів, антихолінергічних або інотропних засобів для контролю частоти серцевих скорочень або артеріального тиску; час від індукції до введення препарату; необхідна доза.
- Середня та максимальна концентрація десфлурану та ізофлурану наприкінці видиху, необхідна для підтримання артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у межах 20 % від початкового рівня.
- Зафіксовані випадки спонтанних рухів, збудження, цілеспрямованих рухів та міоклонусів.

Параметри пробудження після наркозу та відновлення

- Час від припинення застосування десфлурану до моменту, коли пацієнт розплющив очі.
- Час від припинення застосування десфлурану до моменту, коли пацієнт здатний реагувати на команди.

• Потреба в наркотичних засобах протягом першої години перебування



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

	<p>палаті післяопераційного спостереження.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частота та тяжкість блювання та нудоти до застосування наркотичного засобу. • Вербальна оцінка болю, візуальна аналогова шкала болю та вербальна шкала седатії кожні 30 хвилин у палаті післяопераційного спостереження або до введення наркотичного засобу. • Час від надходження до палати післяопераційного спостереження до моменту, коли пацієнт здатний сидіти, пити чи виписується. • Частота пробуджень під час оперативного втручання та переносимість техніки індукції. • Пам'ять про індукцію, сприйняття запаху препарату, наявність або відсутність болю в горлі.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, дихання, сатурацію киснем визначали до індукції анестезії, з інтервалом у 2 хвилини від індукції до розрізу, з інтервалом в 1 хвилину протягом 5 хвилин після розрізу та кожні 15 хвилин до кінця хірургічного втручання та у палаті післяопераційного спостереження. • Частота та тяжкість апное, затримка дихання, збудження, ларингоспазму, бронхоспазму, кашлю та виділень. • Частота та тяжкість побічних реакцій на препарат.
18. Статистичні методи	<p>Демографічні дані узагальнювали та порівнювали за групами лікування. Усі параметри ефективності та безпеки порівнювали та представляли за групами лікування. Побічні реакції узагальнювали за ступенем тяжкості та за системами організму. Лабораторні дані порівнювали з відповідними значеннями діапазону норми. Клінічно аномально високі та аномально низькі лабораторні показники узагальнювали за часом та за групами лікування.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Було 7 пацієнтів зі статусом АТА І та 13 пацієнтів зі статусом АТА І. Дві групи лікування були порівняними за демографічними показниками. У обох групах</p>



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

	випадків була проведена цистоскопія; інші процедури включали дилатацію та кюретаж, трансуретральну резекцію пухлини сечового міхура та видалення кондилом.
20. Результати ефективності	<p><u>Звичайна індукція</u> Концентрація наприкінці видиху – середнє значення: 6,9 Час до втрати концентрації – 104 сек Зведена оцінка анестезії – 7,1 Тривалість анестезії – 27,3 хв Частота затримки дихання – 10 (ні), 0 (так) Частота ларингоспазму – 9 (ні), 1 (так) Частота кашлю – 7 (ні), 3 (так) Частота апное – 10 (ні), 0 (так)</p> <p><u>Індукція одноразовим вдихом</u> Концентрація наприкінці видиху – середнє значення: 9,0 Час до втрати концентрації – 48 сек Зведена оцінка анестезії – 8,7 Тривалість анестезії – 31,3 хв Частота затримки дихання – 10 (ні), 0 (так) Частота ларингоспазму – 10 (ні), 0 (так) Частота кашлю – 7 (ні), 3 (так) Частота апное – 10 (ні), 0 (так)</p>
21. Результати безпеки	<p><u>Небажані явища</u> <u>Звичайна індукція</u> Брадикардія (n=0), нудота (n=5), блювання (n=1), ларингоспазм (n=2)</p> <p><u>Індукція одноразовим вдихом</u> Брадикардія (n=2), нудота (n=2), блювання (n=1), ларингоспазм (n=0)</p> <p>Лабораторні дані Спостерігали підвищення рівня глюкози, збільшення числа нейтрофілів та зменшення числа лімфоцитів. Ці зміни були оцінені дослідником як клінічно не значущі або вторинні по відношенню до хірургічного втручання. В обох групах десфлуран був ефективним щодо підтримання стабільних інтраопераційних та післяопераційних гемодинамічних і респіраторних параметрів.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Десфлуран при застосуванні методу індукції одноразовим вдихом забезпечував швидку, безпечну та ефективну індукцію анестезії. Пацієнти при застосуванні</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
З ГІД. З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАХУРС Н.В.**

індукції одноразовим вдихом втрачали свідомість значно швидше, ніж пацієнти, яким застосовували індукцію звичайним методом. В іншому, не було суттєвих відмінностей між двома методами щодо дихальних рефлексів і загальних оцінок періодів індукції, підтримання та відновлення, а також самооцінки через 24 години після операції. Найчастішими небажаними явищами були нудота, блювання, брадикардія та ларингоспазм. Премедикація не підвищувала ефективність, безпеку та переносимість одного методу індукції порівняно з іншим.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Підпис: Джессіка Сватек

Електронний підпис: Джессіка Сватек
Підстава: Я затверджую цей документ
Дата: 17.01.2024 08:36 CST

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

_____ (П. І. Б.)



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО 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 24

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 Study Comparing Desflurane and Isoflurane in Outpatient Surgery I-653-10B IND # 32,363
6. Phase of clinical research	Phase II
7. Time frame of clinical research	5 Jan 1990 – 2 Aug 1990
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: 90 subjects Enrolled: 88 subjects Analyzed for efficacy: 84 subjects Analyzed for safety: 88 subjects.

10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To compare the efficacy and safety of desflurane and isoflurane in patients undergoing elective outpatient surgical procedures.
11. Clinical research design	Open-label, randomized, controlled study.
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Patients undergoing elective outpatient surgical procedures. • ASA physical status I, II or III. • Age: between 18-75 years, inclusive. • Sex: Male or Female of non-childbearing potential (surgically sterile or 1 year postmenopausal). Women undergoing tubal ligation must have had a menstrual period within 28 days and a negative urine HCG pregnancy test within 24 hours of surgery. • 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 (maintenance and induction)</p> <p>Dose: 1.3 MAC</p> <p>Mode of administration: inhalation</p> <p>Treatment group: Group A: Thiopental + Desflurane/N₂O Group B: Thiopental + Isoflurane/N₂O Group C: Thiopental + Desflurane/O₂ Group D: Desflurane/O₂ + Desflurane/O₂</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Name of drug product: Isoflurane (maintenance), Thiopental (induction)</p> <p>Dose: 1.0 – 1.3 MAC</p> <p>Mode of administration: inhalation</p> <p>Treatment group: Group A: Thiopental + Desflurane/N₂O Group B: Thiopental + Isoflurane/N₂O Group C: Thiopental + Desflurane/O₂ Group D: Desflurane/O₂ + Desflurane/O₂</p>

15. Concomitant therapy

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

16. Efficacy evaluation criteria

Anesthesia Induction Parameters:

For Group D the time to loss of consciousness (defined as the time from placement of the mask to the time the patient loses both lash reflex and response (to verbal command) and the end-tidal concentration of desflurane at time of loss lash reflex.

Incidence and duration of apnea, incidence of spontaneous movement, excitation, purposeful movement and myoclonus.

Anesthesia Maintenance Parameters:

- Total duration of anesthesia
- End-tidal desflurane and isoflurane concentration and blood pressure immediately prior to and following skin incision and the end-tidal concentration at the end of surgery.
- Percent of patients needing fentanyl, antihypertensives, beta-blockers, anticholinergics or inotropic agents during maintenance of anesthesia, including the dose required and the time from induction to their administration.
- Mean and peak end-tidal desflurane and isoflurane concentrations required to maintain blood pressure and heart rate within 20% of baseline.
- Incidence of movement upon incision and incidence of spontaneous movement, excitation, purposeful movement and myoclonus.

Emergence and Recovery Parameters:

- The time from cessation of the inhalational agent(s) to the time the patient opens their eyes.
- The time recorded in minutes from cessation of the inhalational agents to 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 post-operative narcotic or opioid requirements in the recovery room.
- Incidence of narcotic administration for post-operative analgesia.
- Incidence and severity of nausea and vomiting.
- Incidence, time and severity of nausea prior to narcotic or anti-nausea administration.
- Verbal pain, visual analog pain and sedation scores at 30, 60, 90 and 120 minutes after surgery and discharge or narcotic administration.
- The time from arrival in the recovery room to the time the patient is able to sit, stand, walk, tolerate oral fluids and is judged fit for discharge.
- Incidence of intraoperative recall.
- Change in Critical Flicker Fusion Frequency and Choice Reaction Time scores from baseline (pre-operative) for the times tested.

17. Safety assessment criteria

- Blood pressure, heart rate, oxygen saturation, end-tidal CO₂ and temperature were obtained prior to induction (baseline), loss of consciousness, at two minute intervals from induction to incision, at one minute intervals for 5 minutes after incision and every fifteen minutes until the end of surgery.
- Laboratory evaluations consisting of hematology (WBC, RBC, platelets, hemoglobin, hematocrit, MCV), serum chemistry (sodium, potassium, chloride, creatinine, calcium, albumin, glucose, CPK, total bilirubin, SGOT, SGPT, alkaline phosphatase, BUN), and urinalysis (pH, specific gravity, glucose, ketone, protein, WBC, RBC, casts, bacteria and crystals) were performed at admission and post-operative period.
- Electrocardiography (12-lead) was monitored prior to study drug administration and at exit from the study if medically indicated at study completion.

18. Statistical methods

Demographic data was summarized by treatment group.

Efficacy: Vital signs, respiratory parameters, time to loss of consciousness, time from application of face mask to intubation, duration of anesthesia, time to open eyes, time to respond to command, time from arrival to recovery room to time patient is sitting, drinking, time to judge fit for discharge, the pain evaluation, inspired agent concentration, end-tidal agent concentration, memory of induction, intra-operative recall and acceptability of induction technique were also presented by treatment group.

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 group.

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

There were no clinically significant differences among treatment groups for age, body weight, sex, race, and ASA status.

Thiopental + Desflurane/N₂O:

Mean age (years): 38.7

Mean weight (kg): 80.1 kg

Mean height (cm): 176 cm

Sex (male/female): 13/7

Race (Caucasian/Black/Hispanic): 11/8/1

ASA status (I/II/III): 8/12/0

Thiopental + Isoflurane/N₂O:

Mean age (years): 42.0

Mean weight (kg): 79.6 kg

Mean height (cm): 169 cm

Sex (male/female): 12/9

Race (Caucasian/Black/Hispanic): 9/12/0

ASA status (I/II/III): 7/14/0

Thiopental + Desflurane/O₂:

Mean age (years): 40.6

Mean weight (kg): 78.0 kg

Mean height (cm): 169 cm

Sex (male/female): 11/12

Race (Caucasian/Black/Hispanic): 8/15/0

ASA status (I/II/III): 14/9/0

Desflurane/O₂ + Desflurane/O₂:

20. Efficiency results

Mean age (years): 40.6
 Mean weight (kg): 74.8 kg
 Mean height (cm): 171 cm
 Sex (male/female): 8/12
 Race (Caucasian/Black/Hispanic): 10/10/0
 ASA status (I/II/III): 11/7/2

Induction Period

Time to loss reflex (min): N/A (A, B, C);
 3.45 (D)
 Time to loss to response to command (min):
 N/A (A, B, C); 2.46 (D)
 End-tidal conc. of (I-653): N/A (A, B, C);
 4.94 (D)
 No. of patients with spon. movement (%): 0
 (A); 0 (B); 0 (C); 14.3% (D)
 Excitation: 0 (A); 0 (B); 4.3% (C); 66.7%
 (D)
 Purposeful movement: 0 (A); 0 (B); 0 (C);
 14.3% (D)
 Apnea: 0 (A); 0 (B); 0 (C); 9.5% (D)

Maintenance Period

Duration of anesthesia (min): 49.9 (A); 48.8
 (B); 50.3 (C); 51.5 (D)
 Mean end-tidal conc. (%): 6.1 (A); 1.1 (B);
 8.9 (C); 8.7 (D)
 No. of patients with spon. movement (%): 0
 (A); 0 (B); 8.7% (C); 19.0% (D)
 Purposeful movement: 0 (A); 8.7% (B); 0
 (C); 4.8% (D)
 Movement upon incision: 4.8% (A); 8.7%
 (B); 26.1% (C); 9.5% (D)

Emergence Period

Time to (min):
 Open eyes: 9.4 (A); 13.2 (B); 11.9 (C); 8.0
 (D)
 Squeeze fingers: 9.2 (A); 13.0 (B); 12.3 (C);
 7.9 (D)
 Tell name: 11.2 (A); 17.1 (B); 14.6 (C); 9.0
 (D)
 Tell D.O.B: 12.6 (A); 17.6 (B); 14.7 (C); 9.4
 (D)
 Tell location: 11.7 (A); 18.1 (B); 15.0 (C);
 10.0 (D)

Recovery Period

Time to (min):
 Sit: 33.5 (A); 40.7 (B); 40.9 (C); 27.8 (D)
 Stand: 178 (A); 194 (B); 168 (C); 181 (D)
 Walk: 178 (A); 194 (B); 168 (C); 181 (D)

Tolerate liquids: 105 (A); 136 (B); 115 (C); 121 (D)
Fit for discharge: 203 (A); 204 (B); 197 (C); 194 (D)

Operative Interview (%):

Intra-operative recall: 4.8 (A); 0 (B); 0 (C); 0 (D)

Adverse experience: 0 (A); 4.3 (B); 0 (C); 14.3 (D)

Memory of sleeping: 81 (A); 39.1 (B); 65.2 (C); 61.9 (D)

Sleep same way: 100 (A); 73.9 (B); 87.0 (C); 71.4 (D)

Memory of gas: 19 (A); 17.4 (B); 21.7 (C); 42.9 (D)

21. Safety results

Potentially clinically significant laboratory abnormal increases were observed in glucose, WBC, neutrophils, bands and eosinophils. Elevation of WBC, glucose and neutrophils were clinically significant and were probably as a result of surgical trauma.

22. Conclusion (evaluation)

I-653 (Desflurane) provided clinically acceptable anesthesia in surgical patients. The patients on desflurane/O₂-desflurane/O₂ had higher proportion of spontaneous movement during maintenance period. During emergence period, the patients on desflurane/O₂-desflurane/O₂ maintenance had significantly faster time to open eyes, squeeze fingers, tell names, tell birthdates and to tell where you are than the patients on thiopental-isoflurane/N₂O or the patients on thiopental-desflurane/O₂ maintenance. Patients maintained with desflurane after induced with either thiopental or desflurane demonstrated better post-operative cognitive function. Higher proportion of patients on desflurane/O₂-desflurane/O₂ had memory of gas smell. Group B had lowest proportion of patients who had memory of sleeping.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 17, 2024 08:36 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 № 24

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	Дослідження порівняння десфлурану та ізофлурану в амбулаторній хірургії I-653-10B IND # 32,363
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	3 05 січня 1990 р. по 02 серпня 1990 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 90 пацієнтів. Включені до дослідження: 88 пацієнтів. Завершили дослідження: 24 пацієнти. Проаналізовано щодо ефективності: 84 пацієнти. Проаналізовано щодо безпеки: 88 пацієнтів.



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

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти ефективність та безпеку десфлурану та ізофлурану у пацієнтів, які виконують планові амбулаторні хірургічні процедури.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване контрольоване дослідження.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти, яким виконують планові амбулаторні хірургічні процедури. • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) I, II або III. • Вік: від 18 до 75 років включно. • Стать: чоловіки та жінки без дітородного потенціалу (хірургічно стерильні або через 1 рік після менопаузи). Жінки, яким виконується перев'язка труб, повинні мати менструацію протягом 28 днів і негативний тест на вагітність на ХГЛ у сечі в межах 24 годин від моменту операції. • Пацієнти підписують інформовану згоду після того, як їм повністю пояснили суть дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва діючої речовини: Десфлуран (підтримання та індукція)</p> <p>Доза: 1,3 МАК</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p> <p>Група лікування: Група А: Тіопентал + Десфлуран/N₂O Група В: Тіопентал + Ізофлуран/N₂O Група С: Тіопентал + Десфлуран/O₂ Група D: Десфлуран/O₂ + Десфлуран/O₂</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва діючої речовини: Ізофлуран (підтримання), тіопентал (індукція)</p> <p>Доза: 1,0–1,3 МАК</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p> <p>Група лікування: Група А: Тіопентал + Десфлуран/N₂O Група В: Тіопентал + Ізофлуран/N₂O Група С: Тіопентал + Десфлуран/O₂</p>



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

	Група D: Десфлуран/O ₂ + Десфлуран/O ₂
15. Супутня терапія	Не було жодних обмежень щодо застосування інших периопераційних або післяопераційних медикаментів. Усі супутні препарати, які застосовували, записували в індивідуальну реєстраційну форму.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Параметри індукції анестезії</p> <p>Для групи D – час до втрати свідомості (визначали як час від надягання маски до моменту втрати пацієнтом війкового рефлексу та відповіді (на словесну команду), а також концентрація десфлурану наприкінці видиху на момент втрати війкового рефлексу. Частота та тривалість апное, частота спонтанних рухів, збудження, цілеспрямованих рухів і міоклонусу.</p> <p>Параметри підтримання анестезії</p> <ul style="list-style-type: none"> • Загальна тривалість анестезії. • Концентрація десфлурану наприкінці видиху/артеріальний тиск безпосередньо перед та після розрізу шкіри та концентрація наприкінці видиху в кінці операції. • Частка пацієнтів, які потребують застосування фентанілу, антигіпертензивних засобів, бета-блокаторів, антихолінергічних або інотропних засобів під час підтримання анестезії; включаючи необхідну дозу та час від індукції до введення засобу. • Середня та максимальна концентрація десфлурану та ізофлурану наприкінці видиху, необхідна для підтримання артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у межах 20 % від початкового рівня. • Частота рухів після розрізу та частота спонтанних рухів, збудження, цілеспрямованих рухів та міоклонусів. <p>Параметри пробудження після наркозу та відновлення</p> <p>Час від припинення застосування інгаляційного(-их) агента до моменту, коли пацієнт розцінює</p>



Переклад зроблено
вгідно з оригіналом
ДОВІРИСТІ
ПЕРЕКЛАД ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРС Н.В. h

	<ul style="list-style-type: none"> • Час у хвиликах від припинення застосування інгаляційних агентів до моменту, коли пацієнт здатний реагувати на команди («стисніть мої пальці, назвіть своє ім'я та дату народження»). • Потреба в післяопераційних наркотиках або опіоїдах у палаті післяопераційного спостереження. • Частота застосування наркотиків для післяопераційного знеболення. • Частота та тяжкість нудоти та блювання. • Частота, час та тяжкість нудоти перед • Вербальна оцінка болю, візуальна аналогова оцінка болю та оцінка седації через 30, 60, 90 та 120 хвилин після операції та виписки або застосування наркотичного засобу. • Час від надходження до палати післяопераційного спостереження до моменту, коли пацієнт здатний сидіти, стояти, ходити, пити та вважається придатним для виписки. • Частота пробуджень під час оперативного втручання. <p>Зміна в досліджуваних часових точках від початкового рівня (до оперативного втручання) для критичної частоти злиття мерехтінь і часу реакції вибору.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, сатурацію киснем, концентрацію CO₂ наприкінці видиху та температуру вимірювали перед індукцією (початковий рівень), втратою свідомості, з 2-хвилинними інтервалами від індукції до розрізу, з 1-хвилинними інтервалами протягом 5 хвилин після розрізу та кожні 15 хвилин до кінця операції. • Лабораторні дослідження, які включають гематологію (лейкоцити, еритроцити, тромбоцити, гемоглобін, гематокрит, середній об'єм еритроцита), біохімічний аналіз сироватки крові (натрій, калій, хлориди, креатинін, кальцій, альбумін, глюкоза, КФК, загальний білірубін, АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза, азот сечовини крові), а також аналіз сечі (рН, питома вага, глюкоза, кетони).



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

	<p>білок, лейкоцити, еритроцити, циліндри, бактерії, кристали), проводили під час госпіталізації та у післяопераційний період.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Електрокардіографію (12 відведень) проводили до застосування досліджуваних препаратів та при виході з дослідження, якщо було медичне показання після завершення дослідження.
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Демографічні дані узагальнювали за групами лікування.</p> <p>Ефективність: Основні показники життєво важливих функцій, параметри дихання, час до втрати свідомості, час від накладання маски до інтубації, тривалість анестезії, час до відкривання очей, час до реакції на команду, час від прибуття до палати післяопераційного спостереження до часу, коли пацієнт може сидіти, пити, час до визнання пацієнта придатним для виписки, оцінка болю, концентрація вдихуваного агента, концентрація агента наприкінці видиху, пам'ять про індукцію, частота пробудження під час оперативного втручання та прийнятність техніки індукції також були представлені за групами лікування.</p> <p>Безпека: Побічні реакції підсумовували за ступенем тяжкості та системами організму. Лабораторні дані порівнювали з відповідними значеннями діапазону норми. Клінічно аномально високі та аномально низькі лабораторні показники підсумовували за часом та за групами лікування.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Не було клінічно значущих відмінностей між групами лікування за віком, масою тіла, статтю, расою та статусом АТА.</p> <p>Тіопентал + Десфлуран/N₂O: Середній вік (років): 38,7 Середня маса тіла (кг): 80,1 Середній зріст (см): 176 Стать (чоловіки/жінки): 13/7 Раса (європеїдна/негроїдна/латиноамериканці): 11/8/1 Статус АТА (I/II/III): 8/12/0</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРС Н. В. h

Тіопентал + Ізофлуран/N₂O:

Середній вік (років): 42,0
 Середня маса тіла (кг): 79,6
 Середній зріст (см): 169
 Стать (чоловіки/жінки): 12/9
 Раса (європеїдна/негроїдна/латиноамериканці): 9/12/0
 Статус АТА (I/II/III): 7/14/0

Тіопентал + Десфлуран/O₂:

Середній вік (років): 40,6
 Середня маса тіла (кг): 78,0
 Середній зріст (см): 169
 Стать (чоловіки/жінки): 11/12
 Раса (європеїдна/негроїдна/латиноамериканці): 8/15/0
 Статус АТА (I/II/III): 14/9/0

Десфлуран/O₂ + Десфлуран/O₂:

Середній вік (років): 40,6
 Середня маса тіла (кг): 74,8
 Середній зріст (см): 171
 Стать (чоловіки/жінки): 8/12
 Раса (європеїдна/негроїдна/латиноамериканці): 10/10/0
 Статус АТА (I/II/III): 11/7/2

20. Результати ефективності

Період індукції

Час до відсутності рефлексу (хв): Н/Д (А, В, С); 3,45 (D)
 Час до відсутності відповіді на команду (хв): Н/Д (А, В, С); 2,46 (D)
 Концентрація I-653 наприкінці видиху: Н/Д (А, В, С); 4,94 (D)
 Частка пацієнтів зі спонтанними рухами: 0 (А); 0 (В); 0 (С); 14,3 % (D)
 Збудження: 0 (А); 0 (В); 4,3 % (С); 66,7 % (D)
 Цілеспрямовані рухи: 0 (А); 0 (В); 0 (С); 14,3 % (D)
 Апноє: 0 (А); 0 (В); 0 (С); 9,5 % (D)

Період підтримання

Тривалість анестезії (хв): 49,9 (А); 48,8 (В); 50,3 (С); 51,5 (D)
 Середня концентрація наприкінці видиху (%): 6,1 (А); 1,1 (В); 8,9 (С); 8,7 (D)
 Частка пацієнтів зі спонтанними рухами: 0 (А); 0 (В); 8,7 % (С); 19,0 % (D)
 Цілеспрямовані рухи: 0 (А); 8,7 % (В); 0 (С); 4,8 % (D)
 Рухи після розрізу: 4,8 % (А); 8,7 % (В); 26,1 % (С); 9,5 % (D)



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

Період пробудження після наркозуЧас до (хв):

Відкриття очей: 9,4 (A); 13,2 (B); 11,9 (C); 8,0 (D)

Стискання пальців: 9,2 (A); 13,0 (B); 12,3 (C); 7,9 (D)

Здатності назвати ім'я: 11,2 (A); 17,1 (B); 14,6 (C); 9,0 (D)

Здатності назвати дату народження: 12,6 (A); 17,6 (B); 14,7 (C); 9,4 (D)

Здатності назвати місцезнаходження: 11,7 (A); 18,1 (B); 15,0 (C); 10,0 (D)

Період відновленняЧас до (хв):

Здатності сидіти: 33,5 (A); 40,7 (B); 40,9 (C); 27,8 (D)

Здатності стояти: 178 (A); 194 (B); 168 (C); 181 (D)

Здатності ходити: 178 (A); 194 (B); 168 (C); 181 (D)

Здатності пити рідину: 105 (A); 136 (B); 115 (C); 121 (D)

Придатності до виписки: 203 (A); 204 (B); 197 (C); 194 (D)

Опитування щодо оперативного втручання (%):

Пробудження під час оперативного втручання: 4,8 (A); 0 (B); 0 (C); 0 (D)

Небажані явища: 0 (A); 4,3 (B); 0 (C); 14,3 (D)

Пам'ять про сон: 81 (A); 39,1 (B); 65,2 (C); 61,9 (D)

Засинають таким же чином: 100 (A); 73,9 (B); 87,0 (C); 71,4 (D)

Пам'ять про запах газу: 19 (A); 17,4 (B); 21,7 (C); 42,9 (D)

21. Результати безпеки

Потенційно клінічно значуще збільшення лабораторних показників спостерігали для рівнів глюкози, лейкоцитів, нейтрофілів, паличкоядерних нейтрофілів та еозинофілів. Підвищення рівнів лейкоцитів, глюкози та нейтрофілів було клінічно значущим та, ймовірно, було наслідком хірургічної травми.

22. Висновок (заключення)

Desflurane (десфлуран) забезпечував клінічно прийнятну анестезію у хірургічних пацієнтів. У більшості частки пацієнтів, які отримували десфлуран/O₂,



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГЛЯНУЗ ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

біли спонтанні рухи у період підтримання. У період виходу з наркозу пацієнти, які отримували десфлуран/O₂-десфлуран/O₂ значно швидше відкривали очі, стискали пальці, називали своє ім'я, дату народження та місцезнаходження, ніж пацієнти, які отримували тіопентал-ізофлуран/N₂O, або пацієнти, які отримували тіопентал-десфлуран/O₂. Пацієнти, яким анестезію підтримували десфлураном після індукції тіопенталом або десфлураном, продемонстрували кращі післяопераційні когнітивні функції. Більша частка пацієнтів, які отримували десфлуран/O₂-десфлуран/O₂ мали пам'ять на запах газу. У групі В була найменша частка пацієнтів із пам'яттю про сон.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Підпис: Джессіка Сватек

Електронний підпис: Джессіка Сватек
Підстава: Я затверджую цей документ
Дата: 17.01.2024 08:36 CST

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

(П. І. Б.)



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
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 25

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 Safety and Efficacy of Desflurane versus Isoflurane in Outpatient Arthroscopic and Peripheral Orthopedic Surgery. I-653-10C IND #32,363
6. Phase of clinical research	Phase II
7. Time frame of clinical research	20 Feb 1990 – 27 Oct 1990
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: 60 subjects Completed: 60 subjects Analyzed: 60 subjects

10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To evaluate the safety and efficacy of desflurane versus isoflurane, with nitrous oxide in patients who underwent elective outpatient arthroscopic and peripheral orthopedic surgical procedures.
11. Clinical research design	Randomized, open-label, parallel treatment, controlled study
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Patient undergoing elective outpatient arthroscopic and peripheral orthopedic surgical procedures • ASA status: I, II, or III • Age: 18-75, inclusive • Sex: males or females of non-childbearing potential (surgically sterile or 1 year post-menopausal) or females who have practiced a 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	<p>Name of drug product: Desflurane/60% N₂O/40% O₂</p> <p>Dose:</p> <p>Mode of administration: inhalation</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Isoflurane/60% N₂O/40% O₂</p> <p>Mode of administration: inhalation</p>
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	<p>Intra-operative parameters</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean and peak end-tidal desflurane and isoflurane concentrations required to

maintain blood pressure/heart rate within 20% baseline.

- 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.
- Mean end-tidal inhalational agent concentrations at the end of anesthesia

Recovery parameters

- The time from cessation of the inhalational agent(s) to the time the patient opens their eyes.
- The time recorded in minutes from cessation of inhalational agents to the time at which the patient is able to respond to commands (squeeze my fingers, state your name and give your date of birth).
- Change in p-deletion and digit substitution scores from baseline (pre-operative) for the times tested.
- The time from arrival in the recovery room to the time the patient is able to sit, stand, walk, tolerate oral fluids, and is judged fit for discharge.
- The post-operative narcotic or opioid requirements in the recovery room.
- Incidence and severity of nausea and vomiting prior to narcotic administration.
- Verbal pain, visual analog pain, and sedation scales at 30, 60, 90, and 120 minutes after surgery until narcotic administration.
- Incidence of intraoperative recall.

- 17. Safety assessment criteria

- Hemodynamics - systolic and diastolic blood pressure, mean arterial pressure, and heart rate for each treatment group will be recorded for the time periods measured.
- Respiratory - the oxygen saturation for the time periods measured in the recovery room will be compared.
- Laboratory Evaluations

18. Statistical methods

- Determination of mean values at each sampling time. b. Determination and incidence of potential clinically significant abnormalities and shifts from baseline.
- Adverse Experiences
 - Tabulation of all adverse experiences by body system and costart term independent of relationship to therapy and severity. Additionally, consideration will be given to severity and its relationship to therapy after the overall adverse experience rates have been determined.

Demographic data were to be summarized by treatment group.

Efficacy: Cardiovascular function, respiratory parameters, duration of anesthesia, end-tidal desflurane concentration, end-tidal isoflurane concentration, as well as post-operative pain, sedation, anesthesia emergence and recovery were also to be presented by treatment group. The quantitative efficacy parameters were to be analyzed by analysis of variance. The quantitative efficacy parameters and adverse event incidences were to be analyzed by a chi-square procedure.

Safety: Adverse reactions were to be 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.)

Desflurane/N₂O:

Mean age (years): 39.8
 Mean weight (kg): 78.8 kg
 Mean height (cm): 175 cm
 Race (Caucasian/Black/Other): 20/9/1
 ASA status (I/II): 14/16

Isoflurane/N₂O:

Mean age (years): 35.9
 Mean weight (kg): 80.4 kg

20. Efficiency results

Mean height (cm): 174 cm
 Race (Caucasian/Black/Other): 21/8/1
 ASA status (I/II): 19/11

Anesthesia Emergence and Recovery:Desflurane

Anesthetic time (min): 93.4
 Time until (min):
 open eyes: 7.5
 squeeze fingers: 8.0
 state name: 11.5
 state D.O.B: 11.9
 ready for discharge: 156.0

Isoflurane

Anesthetic time (min): 77.4
 Time until (min):
 open eyes: 8.2
 squeeze fingers: 9.7
 state name: 13.6
 state D.O.B: 13.9
 ready for discharge: 167.0

21. Safety results

Adverse EventsDesflurane:

Nausea: 36.7%
 Vomiting: 16.7%
 Nausea and Vomiting: 10.0%

Isoflurane:

Nausea: 50.0%
 Vomiting: 23.3%
 Nausea and Vomiting: 10.0%

22. Conclusion (evaluation)

Patients maintained with desflurane awoke from anesthesia quicker and were able to respond to commands and answer simple questions faster than those patients maintained with isoflurane. Additionally, the desflurane group was oriented to time and place, able to sit, stand, walk and was judged fit for discharge faster than the isoflurane group.

Both treatments were effective in maintaining stable intra-operative hemodynamics and adequate depth of anesthesia. Post-operatively, both treatment groups maintained hemodynamic and respiratory parameters within a clinically

acceptable range.

Aside from nausea and vomiting, both treatment groups were associated with a low incidence of adverse events. Potentially significant laboratory abnormalities were minimal and mostly attributable to the surgical procedure.

Desflurane is a safe and effective inhalational anesthetic for outpatient surgical procedures. Rapid awakening and recovery from anesthesia indicate that desflurane may be a useful agent in the outpatient setting.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approved this document
Date: Jan 17, 2024 09:59:08 (Signature)

Email: jessica_svatek@baxter.com
(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 № 25

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 безпеку та ефективність десфлурану порівняно з ізофлураном в амбулаторній артроскопічній та периферичній ортопедичній хірургії. I-653-10C IND #32,363
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	3 20 лютого 1990 р. по 27 жовтня 1990 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 60 пацієнтів. Завершили дослідження: 60 пацієнтів. Проаналізовано: 60 пацієнтів.



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЄ
КІНАХУРС Н.В.**

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку та ефективність десфлурану порівняно з ізофлураном, із закисом азоту у пацієнтів, яким виконуються планові амбулаторні артроскопічні та периферичні ортопедичні хірургічні втручання.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, відкрите, з паралельним лікуванням, контрольоване дослідження
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти, яким виконуються планові амбулаторні артроскопічні та периферичні ортопедичні хірургічні втручання. • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) I, II або III. • Вік: від 18 до 75 років включно. • Стать: чоловіки та жінки без дітородного потенціалу (хірургічно стерильні або через 1 рік після менопаузи) або жінки, які застосовують схвалений FDA спосіб контрацепції протягом останніх 30 днів та погоджуються продовжити його застосування протягом цього клінічного дослідження; мали нормальну менструацію протягом останніх 28 днів; негативний тест на вагітність на ХГЛ у сечі (чутливість 50 МО/л) впродовж 24 годин перед оперативним втручанням. • Пацієнти підписують інформовану згоду після того, як їм повністю пояснили суть дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: Десфлуран/60 % N₂O/40 % O₂</p> <p>Доза:</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Ізофлуран//60 % N₂O/40 % O₂</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
15. Супутня терапія	<p>Не було жодних обмежень щодо застосування інших периопераційних або післяопераційних медикаментів. Усі супутні препарати, які застосовували, записували в індивідуальну реєстраційну форму.</p>



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

16. Критерії оцінки ефективності

Інтраопераційні параметри

- Середня та максимальна концентрація десфлурану наприкінці видиху, необхідна для підтримання артеріального тиску/частоти серцевих скорочень у межах 20 % від початкового рівня.
- Частка пацієнтів, які потребують застосування фентанілу під час підтримання анестезії, включаючи необхідну дозу та час від індукції до введення фентанілу.
- Частка пацієнтів, які потребують застосування антигіпертензивних засобів, бета-блокаторів, антихолінергічних або інотропних засобів для контролю частоти серцевих скорочень або артеріального тиску, включаючи час від індукції до введення препарату та необхідну дозу.
- Середня концентрація інгаляційного агента наприкінці видиху в кінці анестезії.

Параметри відновлення

- Час від припинення застосування інгаляційного(-их) агента(-ів) до моменту, коли пацієнт розплющив очі.
- Час від припинення застосування інгаляційних агентів до моменту, коли пацієнт здатний реагувати на команди («стисни мої пальці, назви своє ім'я та дату народження»).
- Зміни від початкового рівня (перед оперативним втручанням) оцінок за тестами на видалення «Р» та заміну цифр у досліджуваних часових точках.
- Час з моменту надходження до палати післяопераційного спостереження до моменту, коли пацієнт може сидіти, стояти, ходити, приймати рідину через рот та може бути визнаний придатним до виписки.
- Післяопераційна потреба у наркотичних засобах під час перебування у палаті післяопераційного спостереження.
- Частота та тяжкість нудоти та блювання до застосування наркотичного засобу.

- Вербальна оцінка болю, візуальна аналогова шкала болю та вербальна



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГЛЯНУ З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

	<p>шкала седації через 30, 60, 90 та 120 хвилин після оперативного втручання до застосування наркотичного засобу.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частота пробудження під час оперативного втручання.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Гемодинаміка – систолічний та діастолічний артеріальний тиск, середній артеріальний тиск і частота серцевих скорочень для кожної групи лікування будуть реєструвати протягом вимірюваних періодів часу. • Дихання – буде порівнюватися насичення киснем за періоди часу вимірювання у палаті післяопераційного спостереження. • Лабораторні дослідження <ul style="list-style-type: none"> ○ Визначення середніх значень у кожний момент відбору проб. b. Визначення та частота потенційних клінічно значущих відхилень від норми та відхилень від початкового рівня. • Небажані явища <ul style="list-style-type: none"> ○ Зведення у таблиці всіх небажаних явищ за системами організму та словником термінів небажаних явищ, незалежно від зв'язку з терапією та ступеня тяжкості. Крім того, після визначення загальної частоти небажаних явищ буде враховано ступінь тяжкості та зв'язок з терапією.
18. Статистичні методи	<p>Демографічні дані узагальнювали за групами лікування.</p> <p>Ефективність: Серцево-судинна функція, респіраторні параметри, тривалість анестезії, концентрація десфлурану наприкінці видиху, концентрація ізофлурану наприкінці видиху, а також післяопераційний біль, седація, пробудження після анестезії та відновлення також повинні бути представлені за групами лікування. Кількісні параметри ефективності повинні бути проаналізовані за допомогою дисперсійного аналізу. Кількісні параметри ефективності та частоту небажаних явищ аналізували за допомогою критерію χ^2-квдрат.</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ**

КІНАУРС Н.В.

	<p>Безпека: Побічні реакції узагальнювали за ступенем тяжкості та за системами організму. Лабораторні дані порівнювали з відповідними значеннями діапазону норми. Клінічно аномально високі та аномально низькі лабораторні показники узагальнювалися за часом та за групами лікування.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Десфлуран/N₂O: Середній вік (років): 39,8 Середня маса тіла (кг): 78,8 Середній зріст (см): 175 Раса (європеоїдна/негроїдна/інша): 20/9/1 Статус АТА (I/II): 14/16</p> <p>Ізофлуран/N₂O: Середній вік (років): 35,9 Середня маса тіла (кг): 80,4 Середній зріст (см): 174 Раса (європеоїдна/негроїдна/інша): 21/8/1 Статус АТА (I/II): 19/11</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Пробудження після наркозу та відновлення:</p> <p><u>Десфлуран</u> Час анестезії (хв): 93,4 Час до (хв): відкривання очей: 7,5 стискання пальців: 8,0 здатності назвати ім'я: 11,5 здатності назвати дату народження: 11,9 придатності до виписки: 156,0</p> <p><u>Ізофлуран</u> Час анестезії (хв): 77,4 Час до (хв): відкривання очей: 8,2 стискання пальців: 9,7 здатності назвати ім'я: 13,6 здатності назвати дату народження: 13,9 придатності до виписки: 167,0</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Небажані явища</p> <p><u>Десфлуран:</u> Нудота: 36,7 % Блювання: 16,7 % Нудота та блювання: 10,0 %</p>



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

	<p><u>Ізофлуран:</u> Нудота: 50,0 % Блювання: 23,3 % Нудота та блювання: 10,0 %</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Пацієнти, яким виконували підтримання анестезії десфлураном, швидше прокидалися від анестезії та були здатні реагувати на команди і відповідати на прості запитання швидше, ніж пацієнти, яким виконували підтримання анестезії ізофлураном. Крім того, пацієнти, які отримували десфлуран, орієнтувалися у часі та місці, могли сидіти, стояти, ходити та були визнані придатними до виписки швидше, ніж пацієнти, які отримували ізофлуран.</p> <p>Обидва препарати були ефективними щодо підтримання стабільної інтраопераційної гемодинаміки та адекватної глибини анестезії. Після оперативного лікування в обох групах гемодинамічні та респіраторні параметри були у межах клінічно прийняттого діапазону.</p> <p>За винятком нудоти та блювання, обидві групи лікування асоціювалися з низькою частотою небажаних явищ. Потенційно значущі лабораторні відхилення були мінімальними та здебільшого пов'язані з хірургічним втручанням.</p> <p>Десфлуран є безпечним та ефективним інгаляційним анестетиком для амбулаторних хірургічних процедур. Швидке пробудження та відновлення після анестезії вказують на те, що десфлуран може бути корисним засобом в амбулаторних умовах.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>Підпис: Джессіка Сватек Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 17.01.2024 08:36 CST</p> <p>E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)</p> <p>_____ (П. І. Б.)</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЯЧУЮ
КИНАУРІС 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 26

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 versus Alfentanil for outpatient Arthroscopic and Peripheral Orthopedic surgery. I-653-10D IND #32,363
6. Phase of clinical research	Phase II
7. Time frame of clinical research	17 Feb 1990 – 30 Nov 1990
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: 60-120 subjects Enrolled: 67 patients Analyzed: 67 patients
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To determine the safety and efficacy of desflurane versus alfentanil for outpatient

arthroscopic and peripheral orthopedic surgeries.

11. Clinical research design

Open-label, randomized, controlled, multi-center, parallel treatment study

12. Main inclusion criteria

- Patients undergoing elective outpatient arthroscopic and peripheral orthopedic surgical procedures
- ASA Status: I, II or III
- Age: 18 to 75 years, inclusive
- Sex: Male or females who are surgically sterile or 1 year post-menopausal OR women who have practiced a 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; 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/N₂O

Dose: 6.0-7.25% (end-tidal)/N₂O 60% O₂ 40%

Mode administration: inhalation

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

Name of drug product: Alfentanil/N₂O

Dose: 25 mcg/kg then 1.5mcg/kg/min with N₂O 60%/O₂ 40%

Mode administration:
intravenous/inhalation

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 and isoflurane concentrations required to

maintain blood pressure and heart rate within 20% of baseline.

- Mean and peak alfentanil infusion rate required to maintain blood pressure and heart rate within 20% of baseline.
- Total alfentanil dose required.
- Mean end-tidal desflurane concentration and mean alfentanil infusion rate at the end of anesthesia.
- Percent of patients needing bolus doses of alfentanil, antihypertensives, or inotropic agents during maintenance of anesthesia, including the dose required and the time from induction to their administration.

Recovery Parameters

- The time from cessation of the anesthetic agent(s) to the time the patient opens their eyes.
- The time recorded in minutes from cessation of anesthetic agents to the time at which the patient is able to respond to commands (squeeze my fingers, state your name and give your date of birth).
- Change in p-deletion and digit substitution scores from baseline (pre-operative) for the times tested.
- The time from arrival in the recovery room to the time the patient is able to sit, stand, walk, tolerate oral fluids, and is judged fit for discharge.
- The post-operative narcotic or opioid requirements in the recovery room.
- Incidence and severity of nausea and vomiting.
- Verbal pain, visual analog pain, and sedation scales at 30, 60, 90, and 120 minutes after surgery until narcotic administration.
- Incidence of intraoperative recall
- 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, end-tidal CO₂ and temperature were obtained prior to the induction of anesthesia, at 2 minute

17. Safety assessment criteria

intervals from induction to incision, at 1 minute intervals for 5 minutes after incision, and every 15 minutes until the end of surgery.

- Laboratory evaluations consisting of hematology (WBC with differential, RBC, platelets, hemoglobin, hematocrit and prothrombin time), serum chemistry (sodium, potassium, chloride, BUN, creatinine, calcium, albumin, glucose, bilirubin, SGOT, SGPT, alkaline phosphatase and bicarbonate), and urinalysis (pH, specific gravity, glucose, protein, WBC, RBC, casts, bacteria and crystals) were performed at admission and post-operative period.
- Electrocardiogram was monitored prior to study drug administration and if medically indicated, prior to study completion.

18. Statistical methods

Demographic data were to be summarized by treatment group.

Efficacy: Cardiovascular function, respiratory parameters, duration of anesthesia, end-tidal desflurane concentration, alfentanil infusion rate, as well as post-operative pain, sedation, anesthesia emergence and recovery were also to be presented by treatment group.

Safety: Adverse reactions were to be summarized by severity and by body system. Laboratory data were to be compared to the corresponding normal ranges. Clinically abnormal high and abnormal low laboratory values were to be summarized by time and by treatment dose group.

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

Desflurane/N₂O:

Mean age (years): 39.7

Mean weight (kg): 80.1 kg

Mean height (cm): 173 cm

Race (Caucasian/Black/Hispanic/Other):
27/4/1/1

Sex (male/female): 19/14

ASA status (I/II/III): 9/23/1

Alfentanil/N₂O:

Mean age (years): 39.2

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 № 26

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 альфентанілом в амбулаторній артроскопічній та периферичній ортопедичній хірургії. I-653-10D IND #32,363			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II			
7. Період проведення клінічного випробування	З 17 лютого 1990 р. по 30 листопада 1990 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 60–120 пацієнтів. Включені до дослідження: 67 пацієнтів. Проаналізовано: 67 пацієнтів.			



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

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити безпеку та ефективність десфлурану порівняно з альфентанілом при амбулаторних артроскопічних та периферичних ортопедичних оперативних втручаннях.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, контрольоване, багатоцентрове, з паралельним лікуванням дослідження
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти, яким виконуються планові амбулаторні артроскопічні та периферичні ортопедичні хірургічні втручання. • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) I, II або III. • Вік: від 18 до 75 років включно. • Стать: чоловіки та жінки хірургічно стерильні або через 1 рік після менопаузи АБО застосовують схвалений FDA спосіб контрацепції протягом останніх 30 днів та погоджуються продовжити його застосування протягом цього клінічного дослідження; мали нормальну менструацію протягом останніх 28 днів; негативний тест на вагітність на ХГЛ у сечі (чутливість 50 МО/л) впродовж 24 годин перед оперативним втручанням. • Пацієнти підписують інформовану згоду після того, як їм повністю пояснили суть дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: Десфлуран/N₂O</p> <p>Доза: 6,0–7,25 % (наприкінці видиху)/N₂O 60 % O₂ 40 %</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: альфентаніл/N₂O</p> <p>Доза: 25 мкг/кг, потім 1,5 мкг/кг/хв з N₂O 60 %/O₂ 40 %</p> <p>Спосіб застосування: внутрішньовенний/інгаляційний</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
К. І. МАХУРАС Н. В.**

15. Супутня терапія	Не було жодних обмежень щодо застосування інших периопераційних або післяопераційних медикаментів. Усі супутні препарати, які застосовували, записували в індивідуальну реєстраційну форму.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Інтраопераційні параметри</p> <ul style="list-style-type: none"> • Середня та максимальна концентрація десфлурану та ізофлурану наприкінці видиху, необхідна для підтримання артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у межах 20 % від початкового рівня. • Середня та максимальна швидкість інфузії альфентанілу, необхідна для підтримання артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у межах 20 % від початкового рівня. • Загальна необхідна доза альфентанілу. • Середня концентрація десфлурану наприкінці видиху та середня швидкість інфузії альфентанілу в кінці анестезії. • Частка пацієнтів, які потребують болюсних доз альфентанілу, антигіпертензивних або інотропних засобів під час підтримання анестезії, включаючи необхідну дозу та час від індукції до їх введення. <p>Параметри відновлення</p> <ul style="list-style-type: none"> • Час від припинення застосування анестетика(-ів) до моменту, коли пацієнт розплющив очі. • Час у хвилинах від припинення застосування анестезуючих агентів до моменту, коли пацієнт здатний реагувати на команди («стисни мої пальці, назви своє ім'я та дату народження»). • Зміни від початкового рівня (перед оперативним втручанням) оцінок за тестами на видалення «Р» та заміну цифр у досліджуваних часових точках. • Час з моменту надходження до палати післяопераційного спостереження до моменту, коли пацієнт може сидіти, стояти, ходити, приймати рідину через рот та може бути визнаний придатним до виписки.



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

	<ul style="list-style-type: none"> • Післяопераційна потреба у наркотичних засобах під час перебування у палаті післяопераційного спостереження. • Частота та тяжкість нудоти та блювання. • Вербальна оцінка болю, візуальна аналогова шкала болю та вербальна шкала седації через 30, 60, 90 та 120 хвилин після оперативного втручання до застосування наркотичного засобу. • Частота пробудження під час оперативного втручання.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнтів потрібно було опитати про небажані явища, що виникли під час дослідження, включаючи їх ступінь тяжкості (легкі, помірні або тяжкі). Взаємозв'язок із препаратом визначався дослідником як віддалений, можливий або ймовірний. Артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, сатурацію киснем, CO₂ наприкінці видиху та температуру вимірювали до індукції анестезії, з інтервалом у 2 хвилини від індукції до розрізу, з інтервалом в 1 хвилину протягом 5 хвилин після розрізу та кожні 15 хвилин до кінця хірургічного втручання. • Лабораторні дослідження, що складаються з гематології (лейкоцити, лейкоцитарна формула, еритроцити, тромбоцити, гемоглобін, гематокрит і протромбіновий час), біохімічного аналізу сироватки крові (натрій, калій, хлориди, азот сечовини крові, креатинін, кальцій, альбумін, глюкоза, білірубін, АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза та бікарбонат) та аналізу сечі (рН, питома вага, глюкоза, білок, лейкоцити, еритроцити, циліндри, бактерії та кристали) виконували під час госпіталізації та у післяопераційному періоді. • Електрокардіограму контролювали до введення досліджуваного препарату та, за наявності медичних показань, до завершення дослідження.
18. Статистичні методи	<p>Демографічні дані узагальнювали за групами лікування.</p> <p>Ефективність: Серцево-судинна функція,</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ОБІГІМ З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
К. ІВАХУС Н. В.**

	<p>респіраторні параметри, тривалість анестезії, концентрація десфлурану наприкінці видиху, швидкість інфузії альфентанілу, а також післяопераційний біль, седація, пробудження після анестезії та відновлення також повинні бути представлені за групами лікування.</p> <p>Безпека: Побічні реакції узагальнювали за ступенем тяжкості та за системами організму. Лабораторні дані порівнювали з відповідними значеннями діапазону норми. Клінічно аномально високі та аномально низькі лабораторні показники узагальнювалися за часом та за групами лікування.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Десфлуран/N₂O: Середній вік (років): 39,7 Середня маса тіла (кг): 80,1 Середній зріст (см): 173 Раса (європеоїдна/негроїдна/латиноамериканці/інша): 27/4/1/1 Стать (чоловіки/жінки): 19/14 Статус АТА (I/II/ III): 9/23/1</p> <p>Альфентаніл/N₂O: Середній вік (років): 39,2 Середня маса тіла (кг): 79,4 Середній зріст (см): 174 Раса (європеоїдна/негроїдна/інша): 22/9/0/0 Стать (чоловіки/жінки): 18/12 Статус АТА (I/II/III): 14/17/0</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Десфлуран Час анестезії (хв): 79,7 Час до (хв): орієнтування у місці: 8,1^a відкриття очей: 9,2 стискання пальців: 9,8 здатності назвати ім'я: 13,8 здатності назвати дату народження: 14,3 придатності до виписки: 184 ^ap = 0,22</p> <p>Альфентаніл Час анестезії (хв): 82,4 Час до (хв): орієнтування у місці: 20,0 відкриття очей: 8,7 стискання пальців: 10,1</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗІ СЛІДІВ З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

	<p>здатності назвати ім'я: 19,3 здатності назвати дату народження: 19,4 придатності до виписки: 191</p>
21. Результати безпеки	<p>Часто спостережувані небажані явища</p> <p><u>Десфлуран:</u> Нудота: 51,5 % Блювання: 21,2 %</p> <p><u>Альфентаніл:</u> Нудота: 58,1 % Блювання: 47,1 %</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Десфлуран – безпечний та ефективний інгаляційний анестетик для амбулаторних хірургічних процедур. Швидке пробудження та відновлення після анестезії вказують на те, що десфлуран є корисним анестетиком в амбулаторних умовах.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підпис: Джессіка Сватек</p> <p>Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 17.01.2024 08:36 CST</p> <p>E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)</p> <p>_____ (П. І. Б.)</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІАНО 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 27

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 vs. Propofol for Outpatient Arthroscopic and Peripheral Orthopedic Surgery I-653-10E ID #32,363
6. Phase of clinical research	Phase II
7. Time frame of clinical research	2 Jan 1990 – 8 Mar 1991
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: 160 subjects Enrolled: 166 subjects Analyzed: 166 subjects
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To evaluate the safety and efficacy of desflurane versus propofol with and without nitrous oxide in patients who underwent

	elective outpatient arthroscopic and peripheral orthopedic surgical procedures.
11. Clinical research design	Randomized, multi-center, open-label, parallel treatment, controlled study.
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Patients undergoing elective outpatient arthroscopic and peripheral orthopedic surgical procedures. • ASA status: I, II or III. • Age: 18 and 75 years, inclusive. • Sex: men or women (who fulfill the following criteria): women who are surgically sterile or 1 year post-menopausal OR woman who have practiced a 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) .
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	<p>Name of drug product: Desflurane</p> <p>Dose: A conventional inhalational mask induction was to be used with patients initially administered 3.0-3.6% desflurane with either 60% nitrous oxide (Group III) or in 100% oxygen (Group IV) . As the patient spontaneously took 2-3 breaths, the concentrations of desflurane was to be increased in 3% increments until loss of consciousness occurs. Patients were to receive 1.5 mg/kg of succinylcholine IV and subsequently intubated</p> <p>Mode of administration: inhalation</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Name of drug product: Propofol</p> <p>Dose: Propofol Induction (Groups I and II) Propofol 2.5 mg/kg was to be given IV to induce loss of eyelash reflex. If needed, additional propofol was to be given. The dosage of propofol was to be decreased in elderly, debilitated, hypovolemic and/or ASA III patients. Patients were to receive 1.5 mg/kg of succinylcholine IV and subsequently intubated.</p>

15. Concomitant therapy

Mode of administration: intravenous

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

16. Efficacy evaluation criteria

Anesthesia Induction Parameters

- For desflurane patients the time to loss of consciousness (defined as the time from placement of the mask to the time the patient loses both lash reflex and response to verbal command) and the end-tidal concentration required.
- For desflurane and propofol, the quality of induction (airway reflexes, pain on induction), incidence and duration of apnea, incidence of spontaneous movement, excitation, purposeful movement and myoclonus.

Anesthesia Maintenance Parameters

- Mean and peak end-tidal desflurane and isoflurane concentrations required to maintain blood pressure/heart rate within 20% baseline.
- Mean and peak propofol infusion rate required to maintain blood pressure/heart rate within 20% baseline.
- Total propofol maintenance dose.
- Mean end-tidal desflurane concentration and mean propofol infusion rate at the end of anesthesia.
- Percent of patients needing fentanyl, antihypertensives, or inotropic agents during maintenance of anesthesia, including the dose required and the time from induction to their administration.

Recovery Parameters

- The time from cessation of the anesthetic agent(s) to the time the patient opens their eyes.
- The time recorded in minutes from cessation of anesthetic agents to the time at which the patient is able to respond to

17. Safety assessment criteria

- commands (squeeze my fingers, state your name and give your date of birth)

 - Change in P-Deletion and Digit Substitution scores from baseline (pre-operative) for the times tested.
 - The time from arrival in the recovery room to the time the patient is able to sit, stand, walk, tolerate oral fluids, and is judged fit for discharge.
 - The post-operative narcotic or opioid requirements in the recovery room.
 - Incidence and severity of nausea and vomiting.
 - Verbal pain, visual analog pain, and sedation scales at 30, 60, 90, and 120 minutes after surgery.
 - Incidence of intraoperative recall.
- Patients were questioned about adverse events that occurred during the study, including their severity (mild, moderate or severe). The relationship to study drug was to be determined by the investigator as being either remote, probable or possible. Blood pressures, heart rate, oxygen saturation, end-tidal CO₂ and temperature were obtained prior to the induction of anesthesia, at 2 minute intervals from induction to incision, at 1 minute intervals for 5 minutes after incision, and every 15 minutes until the end of surgery.
- Laboratory evaluations consisting of hematology (WBC with differential, RBC, platelets, hemoglobin, hematocrit, and prothrombin time), serum chemistry (sodium, potassium, chloride, BUN, creatinine, calcium, albumin, glucose, bilirubin, SGOT, SGPT, alkaline phosphatase and bicarbonate), and urinalysis (pH, specific gravity, glucose, protein, WBC, RBC, casts, bacteria and crystals) were performed at admission and post-operative period.
- Electrocardiogram was monitored prior to study drug administration and, if medically indicated, prior to study completion.

18. Statistical methods

Demographic data was summarized by treatment group.

Efficacy: Vital signs, respiratory parameters, time to loss of consciousness, duration of anesthesia, time to open eyes, time to respond to command, time from arrival to recovery room to time patient is sitting, standing, walking, drinking, time to judge fit for discharge, the pain evaluation, inspired agent concentration, end-tidal agent concentration, propofol infusion rate and memory of induction were also presented by treatment group.

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 group.

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

Propofol-Desflurane/N₂O:

Mean age (years): 33.8

Mean weight (kg): 78.7 kg

Mean height (cm): 172 cm

Race (Caucasian/Black/Hispanic/Other):
37/5/0/0

ASA status (I/II): 27/15

Propofol-Propofol /N₂O:

Mean age (years): 30.9

Mean weight (kg): 74.3 kg

Mean height (cm): 172 cm

Race (Caucasian/Black/Hispanic/Other):
34/4/1/2

ASA status (I/II): 31/10

Desflurane/N₂O-Desflurane/N₂O

Mean age (years): 35.5

Mean weight (kg): 75.9 kg

Mean height (cm): 173 cm

Race (Caucasian/Black/Hispanic/Other):
36/6/0/0

ASA status (I/II): 32/10

Desflurane/O₂-Desflurane/O₂

Mean age (years): 32.1

Mean weight (kg): 83.2 kg

Mean height (cm): 177 cm

Race (Caucasian/Black/Hispanic/Other):

40/0/0/1

ASA status (I/II): 36/5

20. Efficiency results

Induction Period

Time to loss reflex (min): N/A (A, B); 2.73 (C); 3.38 (D)

Time to loss to response to command (min): N/A (A, B); 2.73 (C); 3.49 (D)

End-tidal conc. of (I-653): N/A (A, B); 6.89 (C); 8.20 (D)

Duration of apnea (sec): N/A (A, B); 60.00 (C); 48.45 (D)

No. of patients with spon. movement (%): 28.6 (A); 14.6 (B); 33.3 (C); 56.1 (D)

Excitation: 9.5 (A); 2.4 (B); 52.4 (C); 51.2 (D)

Purposeful movement: 9.5 (A); 9.8 (B); 19.0 (C); 17.1 (D)

Apnea: 71.4 (A); 58.5 (B); 23.8 (C); 34.1 (D)

Maintenance Period

Duration of anesthesia (min): 65.9 (A); 69.3 (B); 79.1 (C); 73.1 (D)

Mean end-tidal conc. (%): 5.69 (A); 0 (B); 6.12 (C); 6.67 (D)

Emergence PeriodTime to (min):

Open eyes: 9.3 (A); 9.8 (B); 9.2 (C); 7.5 (D)

Squeeze fingers: 10.5 (A); 11.0 (B); 8.6 (C); 7.8 (D)

State name: 11.3 (A); 11.5 (B); 10.2 (C); 8.6 (D)

Tell D.O.B: 11.5 (A); 11.9 (B); 10.3 (C); 8.6 (D)

Oriented: 8.0 (A); 6.0 (B); 10.7 (C); 7.8 (D)

Fit for discharge: 150.4 (A); 133.9 (B); 197.5 (C); 145.0 (D)

21. Safety results

Frequently observed adverse eventsPropofol-Desflurane/N₂O:

Nausea: 40.5%

Vomiting: 16.7%

Propofol-Propofol /N₂O:

Nausea: 14.6%

Vomiting: 7.3%

Desflurane/N₂O-Desflurane/N₂O

Nausea: 57.1%

Vomiting: 42.8%

Desflurane/O₂-Desflurane/O₂

Nausea: 46.3%

Vomiting: 16.5%

22. Conclusion (evaluation)

Desflurane is safe and effective inhalational anesthetic for outpatient surgical procedures. Rapid awakening from anesthesia indicate that desflurane may be a useful agent in the outpatient setting.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 17, 2024 08:54 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com
(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 № 27

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 пропофолом в амбулаторній артроскопічній та периферичній ортопедичній хірургії. I-653-10E ID #32,363			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II			
7. Період проведення клінічного випробування	3 02 січня 1990 р. по 08 березня 1991 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 160 пацієнтів. Включені до дослідження: 166 пацієнтів. Проаналізовано: 166 пацієнтів.			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити безпеку та ефективність десфлурану порівняно з пропофолом закисом азоту та без нього у пацієнтів			



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
35 І ЛЮБ З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАХУРС Н.В.

	яким виконуються планові амбулаторні артроскопічні та периферичні ортопедичні оперативні втручання.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, багатоцентрове, відкрите, з паралельним лікуванням, контрольоване дослідження.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти, яким виконуються планові амбулаторні артроскопічні та периферичні ортопедичні хірургічні втручання. • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) I, II або III. • Вік: від 18 до 75 років включно. • Стать: чоловіки та жінки (які відповідають наступним критеріям): жінки, які є хірургічно стерильними або через 1 рік після менопаузи АБО жінки, які застосовують схвалені FDA методи контрацепції протягом останніх 30 днів та погоджуються продовжити його застосування протягом цього клінічного дослідження; мали нормальну менструацію протягом останніх 28 днів; негативний тест на вагітність на ХГЛ у сечі (чутливість 50 МО/л) впродовж 24 годин перед оперативним втручанням.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: Десфлуран</p> <p>Доза: Звичайна індукція через інгаляційну маску: спочатку пацієнтам застосовували 3,0–3,6 % десфлурану з 60 % закису азоту (група III) або зі 100 % кисню (група IV). Після кожних 2–3 спонтанних вдихів пацієнта концентрацію десфлурану збільшували на 3 % до втрати свідомості. Потім після 1,5 мг/кг сукцинілхоліну в/в пацієнтів інтубували.</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: Пропофол</p> <p>Доза: Індукція пропофолом (групи I і II) Пропофол 2,5 мг/кг вводили внутрішньовенно, щоб викликати втрату вишнього рефлексу. За потреби вводили додаткову дозу пропофолу. Дозу пропофолу зменшували пацієнтам.</p>



ПЕРЕКЛАД ЗОБЛЕНО
ЗІ СКОПИЮВАНОЮ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАХІС Н.В

	<p>похилого віку, ослабленим пацієнтам, при гіповолемії та/або при статусі АТА III. Після 1,5 мг/кг сукцинілхоліну в/в пацієнтів інтубували.</p> <p>Спосіб застосування: внутрішньовенний</p>
15. Супутня терапія	<p>Не було жодних обмежень щодо застосування інших періопераційних або післяопераційних медикаментів. Усі супутні препарати, які застосовували, записували в індивідуальну реєстраційну форму.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Параметри індукції анестезії</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для пацієнтів, яким застосовували десфлуран – час до втрати свідомості (визначається як час від накладання маски до моменту втрати війкового рефлексу та відсутності реакції на словесну команду) та необхідна концентрація наприкінці видиху. • Для пацієнтів, яким застосовували і десфлуран, і пропофол – якість індукції (дихальні рефлекси, біль при індукції), частота та тривалість апное, частота спонтанних рухів, збудження, цілеспрямованих рухів і міоклонусу. <p>Параметри підтримання анестезії</p> <ul style="list-style-type: none"> • Середні та максимальні концентрації десфлурану та ізофлурану наприкінці видиху, необхідні для підтримання артеріального тиску/частоти серцевих скорочень у межах 20 % від початкового рівня. • Середня та максимальна швидкість інфузії пропофолу, необхідна для підтримання артеріального тиску/частоти серцевих скорочень у межах 20 % від початкового рівня. • Загальна підтримувальна доза пропофолу. • Середня концентрація десфлурану наприкінці видиху та середня швидкість інфузії пропофолу в кінці анестезії. <p>Частка пацієнтів, які потребують застосування альфентанілу, антигіпертензивних або інотропних засобів під час підтримання анестезії.</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗІГІАНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІВАХІС Н.В.**

включаючи необхідну дозу та час від індукції до їх застосування.

Параметри відновлення

- Час від припинення застосування анестетика(-ів) до моменту, коли пацієнт розплющив очі.
- Час у хвилинах від припинення застосування анестетиків агентів до моменту, коли пацієнт здатний реагувати на команди («стисни мої пальці, назви своє ім'я та дату народження»).
- Зміни від початкового рівня (перед оперативним втручанням) оцінок за тестами на видалення «Р» та заміну цифр у досліджуваних часових точках.
- Час з моменту надходження до палати післяопераційного спостереження до моменту, коли пацієнт може сидіти, стояти, ходити, приймати рідину через рот та може бути визнаний придатним до виписки.
- Післяопераційна потреба у наркотичних засобах під час перебування у палаті післяопераційного спостереження.
- Частота та тяжкість нудоти та блювання.
- Вербальна оцінка болю, візуальна аналогова шкала болю та вербальна шкала седації через 30, 60, 90 та 120 хвилин після оперативного втручання.
- Частота пробудження під час оперативного втручання.

17. Критерії оцінки безпеки

- Пацієнтів потрібно було опитати про небажані явища, що виникли під час дослідження, включаючи їх ступінь тяжкості (легкі, помірні або тяжкі). Взаємозв'язок із препаратом визначався дослідником як віддалений, можливий або ймовірний. Артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, сатурацію киснем, CO_2 наприкінці видиху та температуру вимірювали до індукції анестезії, з інтервалом у 2 хвилини від індукції до розрізу, з інтервалом в 1 хвилину протягом 5 хвилин після розрізу та кожні 15 хвилин до кінця ірургічного втручання.

Лабораторні дослідження, що складаються з гематологічних досліджень,



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

	<p>лейкоцитарна формула, еритроцити, тромбоцити, гемоглобін, гематокрит і протромбіновий час), біохімічного аналізу сироватки крові (натрій, калій, хлориди, азот сечовини крові, креатинін, кальцій, альбумін, глюкоза, білірубін, АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза та бікарбонат) та аналізу сечі (рН, питома вага, глюкоза, білок, лейкоцити, еритроцити, циліндри, бактерії та кристали) виконували під час госпіталізації та у післяопераційному періоді.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Електрокардіограму контролювали до введення досліджуваного препарату та, за наявності медичних показань, до завершення дослідження.
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Демографічні дані узагальнювали за групами лікування.</p> <p>Ефективність: Основні показники життєво важливих функцій, параметри дихання, час до втрати свідомості, тривалість анестезії, час до відкриття очей, час до відповіді на команду; час від надходження до палати післяопераційного спостереження до моменту, коли пацієнт може сидіти, стояти, ходити, приймати рідину через рот та може бути визнаний придатним до виписки; оцінка болю, концентрація вдихуваного засобу, концентрація засобу наприкінці вдиху, швидкість інфузії пропофолу та пам'ять про індукцію також були представлені за групами лікування.</p> <p>Безпека: Побічні реакції узагальнювали за ступенем тяжкості та за системами організму. Лабораторні дані порівнювали з відповідними значеннями діапазону норми. Клінічно аномально високі та аномально низькі лабораторні показники узагальнювалися за часом та за групами лікування.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Пропофол–Десфлуран/N₂O: Середній вік (років): 33,8 Середня маса тіла (кг): 78,7 Середній зріст (см): 172 Раса (європеоїдна/негроїдна/латиноамериканці/інша): Статус АТА (I/II): 27</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ВІДПОВІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІВАЛІС Н.В.**

	<p>Пропофол–Пропофол /N₂O: Середній вік (років): 30.9 Середня маса тіла (кг): 74.3 Середній зріст (см): 172 Раса (європеїдна/негроїдна/латиноамериканці/інша): 34/4/1/2 Статус АТА (I/II): 31/10</p> <p>Десфлуран/N₂O–Десфлуран/N₂O: Середній вік (років): 35.5 Середня маса тіла (кг): 75.9 Середній зріст (см): 173 Раса (європеїдна/негроїдна/латиноамериканці/інша): 36/6/0/0 Статус АТА (I/II): 32/10</p> <p>Десфлуран/O₂–Десфлуран/O₂: Середній вік (років): 32.1 Середня маса тіла (кг): 83.2 Середній зріст (см): 177 Раса (європеїдна/негроїдна/латиноамериканці/інша): 40/0/0/1 Статус АТА (I/II): 36/5</p>
20. Результати ефективності	<p>Період індукції Час до втрати рефлексу (хв): Н/Д (А, В); 2,73 (С); 3,38 (D). Час до відсутності відповіді на команду (хв): Н/Д (А, В); 2,73 (С); 3,49 (D). Концентрація I-653 наприкінці видиху: Н/Д (А, В); 6,89 (С); 8,20 (D). Тривалість апное (сек): Н/Д (А, В); 60,00 (С); 48,45 (D). Частка пацієнтів зі спонтанними рухами (%): 28,6 (А); 14,6 (В); 33,3 (С); 56,1 (D). Збудження: 9,5 (А); 2,4 (В); 52,4 (С); 51,2 (D). Цілеспрямовані рухи: 9,5 (А); 9,8 (В); 19,0 (С); 17,1 (D). Апное: 71,4 (А); 58,5 (В); 23,8 (С); 34,1 (D).</p> <p>Період підтримання Тривалість анестезії (хв): 65,9 (А); 69,3 (В); 79,1 (С); 73,1 (D). Середня концентрація наприкінці видиху (%): 5,69 (А); 0 (В); 6,12 (С); 6,67 (D).</p> <p>Період пробудження Час до (хв): Відкриття очей: 9,3 (А); 9,8 (В); 9,2 (С); 7,5 (D). Смикання пальців: 10,5 (А); 11,0 (В); 8,0 (С); 7,0 (D).</p>



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

	<p>(C); 7,8 (D). Здатності назвати ім'я: 11,3 (A); 11,5 (B); 10,2 (C); 8,6 (D). здатності назвати дату народження: 11,5 (A); 11,9 (B); 10,3 (C); 8,6 (D). Орієнтування: 8,0 (A); 6,0 (B); 10,7 (C); 7,8 (D). Придатності до виписки: 150,4 (A); 133,9 (B); 197,5 (C); 145,0 (D).</p>
21. Результати безпеки	<p>Часто спостережувані небажані явища</p> <p><u>Пропофол–Десфлуран/N₂O:</u> Нудота: 40,5 % Блювання: 16,7 %</p> <p><u>Пропофол–Пропофол /N₂O:</u> Нудота: 14,6 % Блювання: 7,3 %</p> <p><u>Десфлуран/N₂O–Десфлуран/N₂O</u> Нудота: 57,1 % Блювання: 42,8 %</p> <p><u>Десфлуран/O₂–Десфлуран/O₂</u> Нудота: 46,3 % Блювання: 16,5 %</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Десфлуран – безпечний та ефективний інгаляційний анестетик для амбулаторних хірургічних процедур. Швидке пробудження та відновлення після анестезії вказують на те, що десфлуран є корисним анестетиком в амбулаторних умовах.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підпис: Джессіка Сватек</p> <p>Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 17.01.2024 08:36 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.

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 28

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 versus Isoflurane for Outpatient Laparoscopic Surgery I-653-10F IND #32,363
6. Phase of clinical research	Phase II
7. Time frame of clinical research	11 Jan 1990 – 28 Nov 1990
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: 120 subjects Enrolled: 124 subjects Completed: 123 subjects

10. Purpose and secondary objectives of the clinical research

To determine the safety and efficacy of desflurane versus isoflurane for outpatient laparoscopic surgery.

11. Clinical research design

Open-Label, Randomized, Controlled, Multi-center, Parallel-Treatment study

12. Main inclusion criteria

- Patients undergoing elective outpatient laparoscopic surgical procedures
- ASA Status: I, II or III
- Age: 18 to 75 years, inclusive
- Sex: Women who are surgically sterile or 1 year post-menopausal OR women who have practiced a 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

Dose: Following induction and intubation, patients were to be maintained with either desflurane/60% N₂O/40% O₂ (end-tidal 6.0-7.25%) or desflurane/O₂ (end-tidal 6.0-7.25%). During maintenance of anesthesia the patients temperature was to be maintained at 35.0-37.0°C and ventilation was to be controlled to produce a PetCO₂ of 38 ± 5 mm/Hg, measured by capnography. Vecuronium was to be administered as clinically required. Blood pressure, heart rate, oxygen saturation, end-tidal CO₂, end-tidal inhalation agent concentration were to be recorded

Mode of administration: inhalation

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

Name of drug product: Isoflurane

Dose: Following induction and intubation, patients were to be maintained with either isoflurane/60% N₂O/40% O₂ (end-tidal 1.05-1.28%) or isoflurane/O₂ (end-tidal 1.05-1.28%). During maintenance of anesthesia

15. Concomitant therapy

the patients temperature was to be maintained at 35.0-37.0°C and ventilation was to be controlled to produce a PetCO₂ of 38 ± 5 mm/Hg, measured by capnography. Vecuronium was to be administered as clinically required. Blood pressure, heart rate, oxygen saturation, end-tidal CO₂, end-tidal inhalation agent concentration were to be recorded

Mode of administration: inhalation

There were to be 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 and isoflurane concentrations required to maintain blood pressure/heart rate within 20% baseline.
- 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.
- Mean end-tidal inhalational agent concentration at the end of anesthesia.

Recovery Parameters

- The time from cessation of the anesthetic agent(s) to the time the patient opens their eyes.
- The time recorded in minutes from cessation of anesthetic agents to the time at which the patient is able to respond to commands (squeeze my fingers, state your name and give your date of birth).
- Change in p-deletion and digit substitution scores from baseline (pre-operative) for the times tested.

- The time from arrival in the recovery room to the time the patient is able to sit, stand, walk, tolerate oral fluids, and is judged fit for discharge.
- The post-operative narcotic or opioid requirements in the recovery room. vi. Incidence and severity of nausea and vomiting.
- Verbal pain, visual analog pain, and sedation scales at 30, 60, 90, and 120 minutes after surgery until narcotic administration.
- Incidence of intraoperative recall.

17. Safety assessment criteria

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, end-tidal CO₂ and temperature were obtained prior to the induction of anesthesia, at 2 minute intervals from induction to incision, at 1 minute intervals for 5 minutes after incision, and every 15 minutes until the end of surgery. Laboratory evaluations consisting of hematology (WBC with differential, RBC, platelets, hemoglobin, hematocrit and prothrombin time), serum chemistry (sodium, potassium, chloride, BUN, creatinine, calcium, albumin, glucose, bilirubin, SGOT, SGPT, alkaline phosphatase and bicarbonate), and urinalysis (pH, specific gravity, glucose, protein, WBC, RBC, casts, bacteria and crystals) were performed at admission and post-operative period. Electrocardiogram was monitored prior to study drug administration and if medically indicated, prior to study completion.

18. Statistical methods

Demographic data were to be summarized by treatment group.

Efficacy: cardiovascular function, respiratory parameters, duration of anesthesia, end-tidal desflurane concentration, isoflurane end-tidal concentration, as well as post operative pain, sedation, anesthesia emergence and

recovery were also to be presented by treatment group. Anesthesia induction parameters were to be presented by treatment group for the desflurane induction groups.

Safety: adverse reactions were to be summarized by severity and by body system. The quantitative efficacy parameters were to be analyzed by analysis of variance. The quantitative efficacy parameters and adverse event incidences were to be analyzed by a chi-square procedure. Laboratory data were to be compared to the corresponding normal ranges. Clinically abnormally high and abnormally low laboratory values were to be summarized by time and by treatment dose group.

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

Desflurane/O₂:

Mean age (years): 30.9

Mean weight (kg): 72.2 kg

Mean height (cm): 163 cm

Race (Caucasian/Black/Hispanic/Other):
11/7/13/0

ASA status (I/II/III): 17/14/0

Isoflurane/O₂:

Mean age (years): 30.1

Mean weight (kg): 68.5 kg

Mean height (cm): 164 cm

Race (Caucasian/Black/Hispanic/Other):
9/12/10/0

ASA status (I/II/III): 17/14/0

Desflurane/N₂O:

Mean age (years): 31.6

Mean weight (kg): 67.6 kg

Mean height (cm): 161 cm

Race (Caucasian/Black/Hispanic/Other):
12/9/10/1

ASA status (I/II/III): 13/18/1

Isoflurane/N₂O:

Mean age (years): 30.1

Mean weight (kg): 66.4 kg

Mean height (cm): 162 cm

Race (Caucasian/Black/Hispanic/Other):
11/9/9/0

ASA status (I/II/III): 16/13/0

20. Efficiency results

Desflurane/O₂:

Anesthetic time (min): 51.9

Time Until (min)

open eyes: 5.6

squeezes fingers: 6.5

state name: 8.6

states D.O.B: 9.5

ready for discharge: 196.3

Isoflurane/O₂:

Anesthetic time (min): 46.9

Time Until (min)

open eyes: 8.5

squeezes fingers: 10.5

state name: 14.6

states D.O.B: 14.9

ready for discharge: 225.2

Desflurane/N₂O:

Anesthetic time (min): 56.5

Time Until (min)

open eyes: 8.2

squeezes fingers: 9.2

state name: 11.9

states D.O.B: 12.0

ready for discharge: 198.2

Isoflurane/N₂O:

Anesthetic time (min): 49.9

Time Until (min)

open eyes: 10.7

squeezes fingers: 12.9

state name: 16.8

states D.O.B: 17.5

ready for discharge: 223.1

21. Safety results

Frequently observed adverse eventsDesflurane/O₂:

Nausea: 45.2%

Vomiting: 29.0%

Isoflurane/O₂:

Nausea: 58.1%

Vomiting: 41.9%

Desflurane/N₂O:

Nausea: 68.8%

Vomiting: 43.8%

Isoflurane/N₂O:

Nausea: 62.1%
Vomiting: 51.7%

22. Conclusion (evaluation)

Desflurane is a safe and effective inhalational anesthetic for outpatient surgical procedures. Rapid awakening and recovery from anesthesia indicate that desflurane may be a useful agent in the outpatient setting.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 17, 2024 (signature)

Email: jessica_svatek@baxter.com
(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 № 28

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 в амбулаторній лапароскопічній хірургії. I-653-10F IND #32,363
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	3 11 січня 1990 р. по 28 листопада 1990 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 120 пацієнтів. Включені до дослідження: 124 пацієнти. Завершили дослідження: 123 пацієнти.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку та ефективність десфлурану порівняно з ізофлураном в амбулаторній лапароскопічній хірургії.



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

11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, контрольоване, багатцентрове дослідження з паралельним лікуванням
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти, яким виконуються планові амбулаторні лапароскопічні хірургічні втручання. • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) I, II або III. • Вік: від 18 до 75 років включно. • Стать: Жінки хірургічно стерильні або через 1 рік після менопаузи АБО застосовують схвалений FDA метод контрацепції протягом останніх 30 днів та погоджуються продовжити його застосування протягом цього клінічного дослідження; мали нормальну менструацію протягом останніх 28 днів; негативний тест на вагітність на ХГЛ у сечі (чутливість 50 МО/л) впродовж 24 годин перед оперативним втручанням. • Пацієнти підписують інформовану згоду після того, як їм повністю пояснили суть дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: Десфлуран</p> <p>Доза: Після індукції та інтубації пацієнтів, підтримання анестезії або десфлураном/60 % N₂O/40 % O₂ (концентрація наприкінці видиху 6,0–7,25 %), або десфлураном/O₂ (концентрація наприкінці видиху 6,0–7,25 %). Під час підтримання анестезії температуру пацієнта слід було підтримувати на рівні 35,0–37,0 °С, а вентиляцію – контролювати для досягнення PetCO₂ 38 ± 5 мм рт.ст., виміряної за допомогою капнографії. Векуроній вводили за клінічними показаннями. Реєстрували артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, сатурацію киснем, СО₂ наприкінці видиху, концентрацію інгаляційного агента наприкінці видиху.</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: Ізофлуран</p> <p>Доза: Після індукції та інтубації пацієнтів</p>



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

	<p>підтримання анестезії або ізофлураном/60 % N₂O 40 % O₂ (концентрація наприкінці видиху 1,05–1,28 %), або ізофлураном/O₂ (концентрація наприкінці видиху 1,05–1,28 %). Під час підтримання анестезії температуру пацієнта слід було підтримувати на рівні 35,0–37,0 °С, а вентиляцію – контролювати для досягнення PetCO₂ 38 ± 5 мм рт.ст., вимірної за допомогою капнографії. Векуроній вводили за клінічними показаннями. Реєстрували артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, сатурацію киснем, СО₂ наприкінці видиху, концентрацію інгаляційного агента наприкінці видиху.</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
15. Супутня терапія	<p>Не було жодних обмежень щодо застосування інших періопераційних або післяопераційних медикаментів. Усі супутні препарати, які застосовували, записували в індивідуальну реєстраційну форму.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Інтраопераційні параметри</p> <ul style="list-style-type: none"> • Середня та максимальна концентрація десфлурану та ізофлурану наприкінці видиху, необхідна для підтримання артеріального тиску/частоти серцевих скорочень у межах 20 % від початкового рівня. • Частка пацієнтів, які потребують застосування фентанілу під час підтримання анестезії, включаючи необхідну дозу та час від індукції до введення фентанілу. • Частка пацієнтів, які потребують застосування антигіпертензивних засобів, бета-блокаторів, антихолінергічних або інотропних засобів для контролю частоти серцевих скорочень або артеріального тиску, включаючи час від індукції до введення препарату та необхідну дозу. • Середня концентрація інгаляційного агента наприкінці видиху в кінці анестезії.



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

- Час від припинення застосування інгаляційного(-их) агента(-ів) до моменту, коли пацієнт розплющив очі.
- Час у хвиликах від припинення застосування інгаляційних агентів до моменту, коли пацієнт здатний реагувати на команди («стисни мої пальці, назви своє ім'я та дату народження»).
- Зміни від початкового рівня (перед оперативним втручанням) оцінок за тестами на видалення «Р» та заміну цифр у досліджуваних часових точках.
- Час з моменту надходження до палати післяопераційного спостереження до моменту, коли пацієнт може сидіти, стояти, ходити, приймати рідину через рот та може бути визнаний придатним до виписки.
- Післяопераційна потреба у наркотичних засобах під час перебування у палаті післяопераційного спостереження.
- Вербальна оцінка болю, візуальна аналогова шкала болю та вербальна шкала седації через 30, 60, 90 та 120 хвилин після оперативного втручання до застосування наркотичного засобу.
- Частота пробудження під час оперативного втручання.

17. Критерії оцінки безпеки

Пацієнтів потрібно було опитати про небажані явища, що виникли під час дослідження, включаючи їх ступінь тяжкості (легкі, помірні або тяжкі). Взаємозв'язок із препаратом визначався дослідником як віддалений, можливий або ймовірний. Артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, сатурацію киснем, CO_2 наприкінці видиху та температуру вимірювали до індукції анестезії, з інтервалом у 2 хвилини від індукції до розрізу, з інтервалом в 1 хвилину протягом 5 хвилин після розрізу та кожні 15 хвилин до кінця хірургічного втручання. Лабораторні дослідження, що складаються з гематології (лейкоцити, лейкоцитарна формула, еритроцити, тромбоцити, гемоглобін, гематокрит і протромбіновий час), біохімічного аналізу сироватки крові (натрій, калій, хлориди, азот сечовини крові, креатинін, кальцій, альбумін, глюкоза, білірубін, АСТ, АЛТ, лужна



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРСЬКА Н.В.**

	<p>фосфатаза та бікарбонат) та аналізу сечі (рН, питома вага, глюкоза, білок, лейкоцити, еритроцити, циліндри, бактерії та кристали) виконували під час госпіталізації та у післяопераційному періоді.</p> <p>Електрокардіограму контролювали до введення досліджуваного препарату та, за наявності медичних показань, до завершення дослідження.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Демографічні дані узагальнювали за групами лікування.</p> <p>Ефективність: Серцево-судинна функція, респіраторні параметри, тривалість анестезії, концентрація десфлурану наприкінці видиху, концентрація ізофлурану наприкінці видиху, а також післяопераційний біль, седация, пробудження після анестезії та відновлення також повинні бути представлені за групами лікування. Параметри індукції анестезії повинні бути представлені за групами лікування для груп індукції десфлураном.</p> <p>Безпека: Побічні реакції узагальнювали за ступенем тяжкості та за системами організму. Кількісні параметри ефективності повинні бути проаналізовані за допомогою дисперсійного аналізу. Кількісні параметри ефективності та частоту небажаних явищ аналізували за допомогою критерію χ^2-квадрат. Лабораторні дані порівнювали з відповідними значеннями діапазону норми. Клінічно аномально високі та аномально низькі лабораторні показники узагальнювалися за часом та за групами лікування.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Десфлуран/O₂: Середній вік (років): 30,9. Середня маса тіла (кг): 72,2. Середній зріст (см): 163. Раса (європеїдна/негроїдна/латиноамериканці/інша): 11/7/13/0. Статус АТА (I/II/III): 17/14/0.</p> <p>Ізофлуран/O₂: Середній вік (років): 30,9. Середня маса тіла (кг): 72,2. Середній зріст (см): 164.</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
З ГРАМІ З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
Кінауріс Н.В.

	<p>Раса (європеїдна/негроїдна/латиноамериканці/інша): 9/12/10/0. Статус АТА (I/II/III): 17/14/0.</p> <p>Десфлуран/N₂O: Середній вік (років): 31,6. Середня маса тіла (кг): 67,6. Середній зріст (см): 161. Раса (європеїдна/негроїдна/латиноамериканці/інша): 12/9/10/1. Статус АТА (I/II/III): 13/18/1.</p> <p>Ізофлуран/N₂O: Середній вік (років): 30,1. Середня маса тіла (кг): 66,4. Середній зріст (см): 162. Раса (європеїдна/негроїдна/латиноамериканці/інша): 11/9/9/0. Статус АТА (I/II/III): 16/13/0.</p>
20. Результати ефективності	<p>Десфлуран/O₂: Час анестезії (хв): 51,9. Час до (хв): відкриття очей: 5,6. стискання пальців: 6,5. здатності назвати ім'я: 8,6. здатності назвати дату народження: 9,5. придатності до виписки: 196,3.</p> <p>Ізофлуран/O₂: Час анестезії (хв): 46,9. Час до (хв): відкриття очей: 8,5. стискання пальців: 10,5. здатності назвати ім'я: 14,6. здатності назвати дату народження: 14,9. придатності до виписки: 225,2.</p> <p>Десфлуран/N₂O: Час анестезії (хв): 56,5. Час до (хв): відкриття очей: 8,2. стискання пальців: 9,2. здатності назвати ім'я: 11,9. здатності назвати дату народження: 12,0. придатності до виписки: 198,2.</p> <p>Ізофлуран/N₂O: Час анестезії (хв): 49,9. Час до (хв):</p>



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

	<p>відкривання очей: 10,7. стискання пальців: 12,9. здатності назвати ім'я: 16,8. здатності назвати дату народження: 17,5. придатності до виписки: 223,1.</p>
21. Результати безпеки	<p>Часто спостережувані небажані явища</p> <p><u>Десфлуран/O₂:</u> Нудота: 45,2 % Бльовання: 29,0 %</p> <p><u>Ізофлуран/O₂:</u> Нудота: 58,1 % Бльовання: 41,9 %</p> <p><u>Десфлуран/N₂O:</u> Нудота: 68,8 % Бльовання: 43,8 %</p> <p><u>Ізофлуран/N₂O:</u> Нудота: 62,1 % Бльовання: 51,7 %</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Десфлуран – безпечний та ефективний інгаляційний анестетик для амбулаторних хірургічних процедур. Швидке пробудження та відновлення після анестезії вказують на те, що десфлуран є корисним анестетиком в амбулаторних умовах.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підпис: Джессіка Сватек Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 17.01.2024 08:36 CST</p> <p>E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)</p> <p>_____ (П. І. Б.)</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КИНАУРІС 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 29

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 style="border-collapse: collapse; margin-left: 20px;"> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 0 5px; text-align: center;">✓</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 0 5px; text-align: center;">yes</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 0 5px; text-align: center;">o</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 0 5px; text-align: center;">no</td> <td style="padding: 0 5px;">if not explain</td> </tr> </table>	✓	yes	o	no	if not explain
✓	yes	o	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 Safety and Efficacy of Desflurane Versus Alfentanil for Outpatient Laparoscopic Surgery; I-653-10G; IND #32,363					
6. Phase of clinical research	Phase I					
7. Time frame of clinical research	28 Feb 1990 – 21 Dec 1990					
8. Countries where the clinical research was conducted	United States					
9. The number of persons under investigation:	Planned: 90 subjects; Randomized: 79 subjects; Completed: 79 subjects; Analysed: 79 subjects (efficacy); 79 subjects (safety)					
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	The present study was designed to determine the safety and efficacy of desflurane versus alfentanil for outpatient laparoscopic surgery.					

11. Clinical research design	Multi-Center, Open-Label Randomized, Controlled, Parallel Treatment Study
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Patients undergoing elective outpatient laparoscopic surgical procedures • ASA Status: I, II or III • Age: 18 to 75 years, inclusive • Sex: <ul style="list-style-type: none"> A) Surgically sterile or 1 year post-menopausal, or B) Women who have: practiced a 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, a negative urine HCG pregnancy test (sensitivity of 50 U/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	<p>Name of investigational medicinal product: I-653</p> <p>Name of Active Ingredient: Desflurane</p> <p>Dosage and Administration: Following induction and intubation, patients were to receive desflurane in 60% N₂O/40% O₂ and 100% O₂, respectively. The end-tidal concentration of desflurane was to be adjusted downward in 10% decrements provided the patient demonstrated hemodynamic stability.</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Name of active control: Alfentanil</p> <p>Dosage and Administration: Following induction and intubation, patients were to receive alfentanil at an infusion rate of 1.5 µg/kg/min in 60% N₂O/40% O₂. The infusion rate was to be decreased in 0.1-0.2 µg/kg/min decrements provided that patients demonstrated hemodynamic stability.</p>
15. Concomitant therapy	There were to be no restrictions on other peri-operative or post-operative medications used.
16. Efficacy evaluation criteria	Efficacy was determined by the quality of emergence from anaesthesia along with the maintenance of anaesthesia.
17. Safety assessment criteria	Safety was determined by the incidence of adverse events and analyses of intra- and post-operative laboratory and cardio-respiratory variables.

18. Statistical methods

Demographic data were summarized by treatment group. Cardiovascular function, respiratory parameters, duration of anaesthesia, end-tidal desflurane concentration, alfentanil infusion rate, as well as post-operative pain, sedation, anaesthesia emergence and recovery were to be also presented by treatment group. Anaesthesia induction parameters were to be presented by treatment group for the desflurane induction groups. Adverse reactions were to be summarized by severity and by body system. Laboratory data were compared to the corresponding normal ranges. Clinically abnormal high and abnormal low laboratory values were summarized by time and by treatment group.

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

N=79; 79 females/0 males. Population mean age across all treatment groups ranged from 21- 43 years. All participants were ASA status I and II

20. Efficiency results

Patients maintained with desflurane/O₂ demonstrated better return of cognitive function as indicated by P-deletion test and Digit Substitution from 60-120 minutes after entry into the recovery room than the desflurane/N₂O and alfentanil/N₂O treatment groups.

Verbal pain evaluation, visual analog pain scores and patient sedation were similar among all three treatment groups.

The alfentanil/N₂O patients oriented to time and place quicker than the desflurane patients. With respect to sitting, standing, and walking the desflurane/O₂ and alfentanil/N₂O had similar response times.

The desflurane/O₂ patients tolerate oral fluids and was fit for discharge faster than both the desflurane/N₂O and alfentanil/N₂O patients.

A higher percentage of the alfentanil/N₂O patients required intra-operative intervention with supplemental alfentanil than the desflurane patients in order to maintain an adequate depth of anaesthesia and hemodynamic stability. Also the mean time to initial administration of supplemental alfentanil was shorter than and the mean total dose in the alfentanil group was larger than that of the desflurane treatment group. Both treatment groups were effective in maintaining stable intra-operative hemodynamics and adequate depth of anaesthesia. Post-operatively, both treatment groups maintained hemodynamic and respiratory parameters within a clinically acceptable range.

21. Safety results

Aside from nausea and vomiting, all treatment groups had a low incidence of adverse events. The desflurane/O₂ group had a lower incidence of nausea

and vomiting than both the desflurane/N₂O and alfentanil/N₂O treatment groups. Potentially significant laboratory abnormalities were minimal and mostly attributable to the surgical procedure.

22. Conclusion (evaluation)

Desflurane is a safe and effective inhalational aesthetic for outpatient surgical procedures. Rapid awakening and recovery from anaesthesia indicate that desflurane is a useful anesthetic agent in the outpatient setting.

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 № 29

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 безпеку та ефективність десфлурану порівняно з альфентанілом при амбулаторних лапароскопічних операціях. I-653-10G; IND#32,363			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I			
7. Період проведення клінічного випробування	28 лютого 1990 р. – 21 грудня 1990 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 90 пацієнтів. Рандомізовано: 79 пацієнтів. Завершили дослідження: 79 пацієнтів.			



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

	Проаналізовано: 79 пацієнтів (ефективність), 79 пацієнтів (безпека)
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідження було розроблено з метою визначити безпеку та ефективність десфлурану порівняно з альфентанілом при проведенні амбулаторних лапароскопічних операцій.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове відкрите рандомізоване контрольоване дослідження з використанням паралельних схем лікування.
12. Основні критерії включення	Пацієнти, які підлягають плановим амбулаторним лапароскопічним хірургічним втручанням: - Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА): I, II або III - Вік: від 18 до 75 років включно - Стать: А) жінки, які перенесли хірургічну стерилізацію, або у періоді пост-менопаузи протягом 1 року, або Б) жінки, які застосовували схвалені FDA методи контрацепції протягом останніх 30 днів і згодні продовжувати цю практику протягом усього клінічного дослідження; мали нормальну менструацію протягом останніх 28 днів; отримали негативний результат тесту на вагітність з визначенням ХГЛ у сечі (чутливість 50 Од/л) протягом 24 годин перед операцією. - Пацієнти, які надали письмову інформовану згоду після того, як їм було повністю роз'яснено суть дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Назва лікарського засобу: I-653 Назва діючої речовини: десфлуран. Доза і спосіб застосування: Після індукції анестезії та інтубації пацієнти отримували десфлуран у 60 % N ₂ O/40% O ₂ та 100 % O ₂ відповідно. Концентрацію десфлурану в кінці видиху слід було коригувати в бік зменшення з кроком 10 % за умови гемодинамічної стабільності пацієнта.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Назва препарату активного контролю: альфентаніл. Доза та спосіб застосування: Після індукції анестезії та інтубації пацієнти отримували альфентаніл зі швидкістю введення 1,5 мкг/кг/хв у 60 % N ₂ O/40 % O ₂ . Швидкість введення зменшували з кроком 0,1–0,2 мкг/кг/хв до досягнення гемодинамічної стабільності пацієнта.



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
СТІПНІМ ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІАЧУЮ
КІНАУРС Н.В.**

15. Супутня терапія	Не було жодних обмежень щодо застосування інших препаратів перед операцією або після операції.
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність визначали за якістю виходу з наркозу разом з підтриманням анестезії.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека визначалася за частотою виникнення побічних явищ та результатами аналізу лабораторних і кардіореспіраторних показників під час та після операції.
18. Статистичні методи	Демографічні дані були узагальнені за групами лікування. Параметри серцево-судинної функції, дихальної системи, тривалість анестезії, концентрація десфлурану в кінці видиху, швидкість введення альфентанілу, а також післяопераційний біль, седація, вихід з анестезії та відновлення стану також були представлені в кожній групі лікування. Параметри індукції анестезії були наведені за групою лікування для груп індукції десфлураном. 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 узагальнювали за часом та за групами лікування.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	N=79; 79 жінок/0 чоловіків. Середній вік пацієнтів у всіх групах лікування становив від 21 до 43 років. Усі учасники були зі статусом АТА I та II.
20. Результати ефективності	<p>Пацієнти, які отримували десфлуран/O₂, продемонстрували краще відновлення когнітивних функцій за результатами тесту на видалення літери Р та тесту на заміну цифр через 60–120 хвилин після переведення до післяопераційної палати, ніж пацієнти, які отримували десфлуран/N₂O та альфентаніл/N₂O.</p> <p>Вербальна оцінка болю, оцінка болю за візуальною аналоговою шкалою та седація пацієнта були подібними у всіх трьох групах лікування.</p> <p>Пацієнти, які отримували альфентаніл/N₂O, швидше орієнтувалися в часі та місці, ніж пацієнти, які отримували десфлуран. Щодо сидіння, стояння тощо. У пацієнтів, які отримували десфлуран/O₂.</p>



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

	<p>і альфентаніл/N₂O, спостерігався подібний час реакції.</p> <p>Пацієнти, які отримували десфлуран/O₂, добре переносили оральні рідини і були готові до виписки швидше, ніж пацієнти, які отримували десфлуран/N₂O та альфентаніл/N₂O.</p> <p>Більший відсоток пацієнтів, які отримували альфентаніл/N₂O, потребували інтраопераційного втручання з додатковим введенням альфентанілу, ніж пацієнти, які отримували десфлуран, для підтримання належної глибини анестезії та гемодинамічної стабільності. Крім того, середній час до початку введення додаткового альфентанілу був коротшим, а середня загальна доза в групі альфентанілу була більшою, ніж у групі десфлурану. В обох групах препарати були ефективними щодо підтримання стабільної інтраопераційної гемодинаміки та належної глибини анестезії. Після операції в обох групах підтримувалися гемодинамічні та респіраторні параметри в межах клінічно прийняттого діапазону.</p>
21. Результати безпеки	<p>Окрім нудоти та блювання, в усіх групах лікування спостерігалася низька частота побічних явищ. У групі десфлурану/O₂ частота нудоти та блювання була нижчою, ніж у групах десфлурану/N₂O та альфентанілу/N₂O. Потенційно значущі лабораторні відхилення були мінімальними і пов'язані головним чином з хірургічним втручанням.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Десфлуран – безпечний та ефективний інгаляційний анестетик для амбулаторних хірургічних процедур. Швидке пробудження та відновлення після анестезії свідчать, що десфлуран є корисним анестезуючим засобом в амбулаторних умовах.</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 ЗАСВІДОЧУЮ
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 30

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 Safety and Efficacy of Desflurane Versus Propofol for Outpatient Laparoscopic Surgery; I-653-10H
6. Phase of clinical research	Phase II
7. Time frame of clinical research	02 Feb 1990 – 10 Aug 1990
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: up to 160 subjects; Randomized: 178 subjects; Completed: 178 subjects; Analysed: 178 subjects (efficacy); 178 subjects (safety)
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	This study will evaluate the safety and efficacy of desflurane and propofol, with oxygen and in combination with nitrous

oxide, in patients undergoing elective outpatient laparoscopic surgical procedures.

11. Clinical research design

An Open-Label, Randomized, Controlled, Parallel-Treatment Study

12. Main inclusion criteria

- Patients undergoing elective outpatient laparoscopic surgical procedures.
- ASA Status: I, II or III
- Age: 18 to 75 years, inclusive
- Sex:
 - A) Women who are surgically sterile or 1 year post-menopausal
 - or
 - B) Women who have:
 - practiced a 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.
 - 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 investigational medicinal product: I-653

Name of Active Ingredient: Desflurane

Dosage and Administration:

Group III Induction and Maintenance:
Desflurane/N₂O

Group IV Induction and Maintenance:
Desflurane/O₂

A conventional inhalational induction was used with patients initially administered 3.0-3.6% desflurane with either 60% nitrous oxide (Group III) or in 100% oxygen (Group IV). As the patient spontaneously takes 2-3 breaths, the concentrations of desflurane was increased in 3% increments until loss of consciousness occurs. Patients were to receive 1.5 mg/kg of succinylcholine IV and subsequently intubated.

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

Patients received desflurane in oxygen (Group IV) or in 40% O₂/60% N₂O (Groups I and III). The end-tidal concentration of desflurane was adjusted downward in 10% decrements provided the patient demonstrated hemodynamic stability.

Name of active control: Propofol

Dosage and Administration:

Group I Induction and Maintenance:

Propofol and Desflurane/N₂O

Group II Induction and Maintenance:

Propofol and Propofol/N₂O

Propofol 2.5 mg/kg was to be given IV to induce loss of eyelash reflex. If needed, additional propofol was to be given. The dosage of propofol was to be decreased in elderly, debilitated, hypovolemic and/or ASA III patients. Patients were to receive 1.5 mg/kg of succinylcholine IV and subsequently intubated.

Propofol, at an infusion rate of 9.0 mg/kg/hr with 60% nitrous oxide was given for the first 15 minutes followed by 6 mg/kg/hr with 60% nitrous oxide for the remainder of surgery. The dosage of propofol was decreased to 3-6 mg/kg/hr in elderly, debilitated, hypovolemic and/or ASA III patients. If indicated, the propofol infusion rate was to be adjusted downward provided the patient demonstrated hemodynamic stability.

15. Concomitant therapy

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

16. Efficacy evaluation criteria

Efficacy was determined by maintenance of anaesthesia, evaluation of recovery from anaesthesia as assessed by p-deletion and digit substitution testing and the evaluation of the incidence of post-operative nausea and vomiting.

17. Safety assessment criteria

Safety was assessed by evaluating hemodynamic variables (during the induction, maintenance, and recovery periods), laboratory variables and the incidence of adverse events.

18. Statistical methods

Demographic data was summarized by treatment group. The demographic and background variables were evaluated using analysis of variance or descriptive statistics.

Cardiovascular function, respiratory parameters, duration of anaesthesia, end-tidal desflurane concentration, propofol infusion rate, as well as post operative pain, sedation, anaesthesia emergence and recovery were also presented by treatment group and analysed descriptively. The analysis of variance was used for anaesthesia emergence and recovery parameters. Anaesthesia induction parameters were presented by treatment group for the desflurane induction groups.

Adverse reactions were summarized by severity and by body system and analysed descriptively.

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.

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

There were no significant differences between treatments groups for any of the demographic variables recorded. Population mean age across all treatment groups ranged from 28.8-30.2 years; mean weight ranged from 64.8-68.9 kg; mean height ranged from 159-163 cm.

20. Efficiency results

Desflurane/O₂ and desflurane/N₂O were inhalational induction of anesthesia. Associated desflurane was associated with upper airway reflexes, these were short lived and required no drug interventions.

Patients maintained with desflurane/O₂ and desflurane/N₂O awoke from anesthesia quicker and were able to respond to commands and answer simple questions

quicker than those patients maintained with propofol/N₂O.

Desflurane/O₂, desflurane/N₂O, and propofol/N₂O were all effective in maintaining stable intra-operative hemodynamics and depth of anesthesia. Post operatively, all treatment groups maintained hemodynamics and respiratory parameters within a clinically acceptable range.

21. Safety results

Aside from nausea and vomiting, all treatment groups were associated with a low incidence of adverse events. Potentially significant laboratory abnormalities were minimal and mostly attributable to the surgical procedure.

22. Conclusion (evaluation)

Desflurane is safe and effective inhalational anesthetic for outpatient surgical procedures. Rapid awakening from anesthesia indicate that desflurane may be a useful agent in the outpatient setting.

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 № 30

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	Заклучний звіт про безпеку та ефективність десфлурану порівняно з пропофолом при амбулаторних лапароскопічних операціях. I-653-10H			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II			
7. Період проведення клінічного випробування	2 лютого 1990 р. – 10 серпня 1990 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: до 160 пацієнтів Рандомізовано: 178 пацієнтів Завершили дослідження: 178 пацієнтів Проаналізовано: 178 пацієнтів (ефективність), 178 пацієнтів (безпека)			



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

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Це дослідження оцінює безпеку та ефективність десфлурану і пропофолу з киснем і в комбінації із закисом азоту у пацієнтів, яким проводяться планові амбулаторні лапароскопічні операції.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване контрольоване дослідження з використанням паралельних схем лікування.
12. Основні критерії включення	<p>Пацієнти, які підлягають плановим амбулаторним лапароскопічним хірургічним втручанням.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (ATA): I, II або III - Вік: від 18 до 75 років включно - Стать: <ul style="list-style-type: none"> А) жінки, які перенесли хірургічну стерилізацію, або у періоді пост-менопаузи протягом 1 року, або Б) жінки, які: застосовували схвалені FDA методи контрацепції протягом останніх 30 днів і згодні продовжувати цю практику протягом усього клінічного дослідження; - мали нормальну менструацію протягом останніх 28 днів; - отримали негативний результат тесту на вагітність з визначенням ХГЛ у сечі (чутливість 50 Од/л) протягом 24 годин перед операцією. - Пацієнти, 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: I-653</p> <p>Назва діючої речовини: десфлуран</p> <p>Доза і спосіб застосування: Група III: індукція та підтримання: Дефлуран/N₂O Група IV: індукція та підтримання: Десфлуран/O₂ Застосовували звичайну інгаляційну індукцію анестезії: пацієнтам спочатку вводили 3,0–3,6 % десфлурану з 60 % закису азоту (група III) або зі 100 % киснем (група IV). Після того, як пацієнт спонтанно зробив 2–3 вдихи, концентрацію десфлурану збільшували з кроком 3 % до втрати свідомості. Пацієнти отримували 1,5 мг/кг сукцинілхоліну в/в, після чого їх інтубували.</p> <p>Пацієнти отримували десфлуран з киснем (група IV) або з 40 % O₂/60 % N₂O (групи I і III). Концентрацію десфлурану в кінці видиху коригували, знижуючи з кроком 10 % за умови гемодинамічної стабільності пацієнта.</p>



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

<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Назва препарату активного контролю: Пропофол</p> <p>Доза та спосіб застосування: Група I: індукція та підтримання: пропофол і десфлуран/N₂O Група II: індукція та підтримання: пропофол і пропофол/N₂O.</p> <p>Пропофол 2,5 мг/кг вводили в/в, щоб викликати втрату війкового рефлексу. За необхідності вводили додаткову дозу пропофолу. Дозу пропофолу зменшували пацієнтам літнього віку, ослабленим, з гіповолемією та/або статусом АТА III. Пацієнти отримували 1,5 мг/кг сукцинілхоліну в/в, після чого їх інтубували.</p> <p>Пропофол зі швидкістю інфузії 9,0 мг/кг/год з 60 % закису азоту вводили протягом перших 15 хвилин, з наступним введенням 6 мг/кг/год з 60 % закису азоту протягом решти часу операції. Дозу пропофолу знижували до 3–6 мг/кг/год пацієнтам літнього віку, ослабленим, з гіповолемією та/або статусом АТА III. За показаннями швидкість інфузії пропофолу можна було зменшити за умови гемодинамічної стабільності пацієнта.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Не було будь-яких обмежень щодо застосування інших препаратів перед операцією або після операції. Всі супутні лікарські засоби записували у відповідну індивідуальну реєстраційну карту пацієнта.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Ефективність визначали за підтриманням анестезії, оцінкою відновлення після анестезії за допомогою тестів на видалення літери «р» та заміну цифр, а також за оцінкою частоти виникнення післяопераційної нудоти та блювання.</p>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p>Безпеку оцінювали шляхом аналізу гемодинамічних показників (протягом індукційного, підтримуючого та відновлювального періодів), лабораторних показників та частоти виникнення побічних явищ.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Демографічні дані були узагальнені за групами порівняння. Демографічні та основні змінні оцінювали за допомогою дисперсійного аналізу або описової статистики.</p>



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

	<p>Параметри серцево-судинної функції, дихальної функції, тривалість анестезії, концентрація десфлурану в кінці видиху, швидкість введення пропофолу, а також післяопераційний біль, седация, вихід з анестезії та відновлення стану також були представлені за групою лікування та проаналізовані описовими методами. Для аналізу параметрів виходу з анестезії та відновлення використовували дисперсійний аналіз. Параметри індукції анестезії були наведені за групою лікування для груп індукції десфлураном.</p> <p>Побічні реакції були узагальнені за ступенем тяжкості та за системами організму та проаналізовані описовими методами.</p> <p>Лабораторні дані порівнювали з відповідними діапазонами норми. Клінічно аномально високі та аномально низькі лабораторні показники узагальнювали за часом та за групами лікування.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Не було достовірних відмінностей між групами лікування за жодною із зареєстрованих демографічних змінних. Середній вік пацієнтів у всіх групах лікування знаходився в діапазоні 28,8–30,2 року; середня маса тіла – 64,8–68,9 кг; середній зріст – 159–163 см.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Десфлуран/O₂ і десфлуран/N₂O застосовані для інгаляційної індукції анестезії. Асоційований десфлуран був пов'язаний з рефlekсами з верхніх дихальних шляхів, які були короточасними і не потребували медикаментозного втручання.</p> <p>Пацієнти, у яких анестезія підтримувалася десфлураном/O₂ і десфлураном/N₂O, швидше пробуджувалися від наркозу і були здатні реагувати на команди та відповідати на прості запитання швидше, ніж пацієнти, які отримували пропофол/N₂O.</p> <p>Десфлуран/O₂, десфлуран/N₂O і пропофол/N₂O були ефективними для підтримання стабільної інтраопераційної гемодинаміки і глибини анестезії. Після операції в усіх групах лікування показники гемодинаміки та дихання знаходилися в межах клінічно прийняттого діапазону.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Окрім нудоти та блювання, в усіх групах лікування не спостерігалася низька частота побічних явищ. Статистично значущі лабораторні відхилення були</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
З ПІДПИСАНОГО ОРІГІНАЛУ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

	мінімальними і пов'язаними головним чином із хірургічним втручанням.
22. Висновок (заключення)	Десфлуран є безпечним та ефективним інгаляційним анестетиком для амбулаторних хірургічних втручань. Швидке пробудження та відновлення після анестезії свідчать, що десфлуран може бути корисним засобом в амбулаторних умовах.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Підпис: Джессіка Сватек Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 17.01.2024 15:50 CST E-mail: jessica_svatek@baxter.com (підпис) _____(П. І. Б.)



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
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 31

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 Recovery and Psychomotor Effects of Desflurane and Propofol in Normal Male Volunteers I-653-10I (32,363)
6. Phase of clinical research	Phase II
7. Time frame of clinical research	Feb 14, 1990 – July 26, 1990
8. Countries where the clinical research was conducted	U.S.A
9. The number of persons under investigation:	Planned: no data available Actual: Enrolled – 25 patients Evaluated – 20 patients
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	The objective of this study was to evaluate and compare the immediate post-anesthetic and residual recovery effects of desflurane versus propofol on the psychomotor and

cognitive performance of healthy male volunteers.

11. Clinical research design

Randomized, open-label, crossover study

12. Main inclusion criteria

1. NPO since midnight prior to anesthesia.
2. ASA physical status I.
3. Age: 18 and 39 years, inclusive.
4. Sex: male
5. Volunteers giving written informed consent after the nature of the study has been fully explained.

13. Test medicinal product, method of administration, efficiency

Desflurane (I-653) and Propofol

- A Propofol/100% O₂/Desflurane
- B Propofol/60% N₂O/40% O₂/Desflurane
- C Propofol/60% N₂O/40% O₂/Propofol
- D Desflurane/100% O₂/Desflurane

Subjects in treatment groups A, B and C received propofol 2.5 mg/kg IV bolus injection. If during induction the subject shows signs of excitement, an additional bolus of propofol 1.0-2.5 mg/kg IV may be administered.

Subjects in treatment group D received desflurane 0.5 MAC via facemask. As the subject spontaneously takes 2 to 3 breaths, the concentration of desflurane will be increased in 0.5 MAC increments until loss of consciousness occurs.

After loss of lid reflex, subjects in all four treatment groups will receive d-tubocurare 3.0 mg IV and succinylcholine 1.0 mg/kg IV bolus via 18 gauge in dwelling needle secured on the nondominant forearm, hand or antecubital fossa.

Inhalation

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

Propofol (see above)

15. Concomitant therapy

No other medications were to be substituted for those listed. There were no restrictions on other peri-operative or post-operative medication. All concomitant medications

administered were recorded on the case report form.

16. Efficacy evaluation criteria

Determined by observing the times for recovery from anesthesia as well as the quality of recovery from anesthesia based upon results of psychomotor and cognitive test 7- 10 (the comparison of time required following anesthesia to return to pre-anesthetic levels).

17. Safety assessment criteria

This study assessed the safety of desflurane by evaluation of the hemodynamic changes during maintenance and recovery from anesthesia, evaluated the laboratory parameters and the presence or absence of side effects.

18. Statistical methods

Demographic data was summarized by treatment group. All the induction, maintenance, and emergence parameters were presented by treatment group and by visit since it was a Latin-square design. 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.)

Normal healthy male volunteers, aged 18-39 years, ASA I

20. Efficiency results

The times from the discontinuation of the anesthetic until the subject responded to specific commands (opens eyes, squeeze fingers, state name and date of birth), were oriented and ready for discharge (able to sit, stand, walk, urinate, tolerate liquid) were evaluated. Subjects in treatment group D (desflurane; desflurane/O₂) were oriented more quickly than subjects in group A (propofol; desflurane/O₂). Subjects in group B (propofol; desflurane;N₂O) were able to open their eyes, squeeze fingers, state their name, state their birth date, were oriented and were able to sit more quickly than subjects in treatment groups A (propofol;

desflurane; O₂) and D (desflurane; desflurane; O₂) combined. Subjects in group C (propofol; propofol; N₂O) took longer to open their eyes, squeeze fingers, state their name, state their birth date, and be oriented than subjects in all the other treatment groups (A, B, and D). Group C subjects were able to urinate and were evaluated fit for discharge earlier than the other treatment groups.

Evaluation of psychomotor and cognitive tests revealed that no significant difference was present among treatment groups beyond 1 hour after anesthesia for most of the tests. One hour after anesthesia, group C subjects made more mistakes on the action judgement, coordination and multiple reaction task, matched fewer symbols to digits on the DSST, had greater exophoria (Maddox wing), and remembered fewer words for immediate retention than subjects in the other treatment groups (A, B and D combined) who received desflurane for maintenance.

21. Safety results

Adverse events were minimal in this trial. The most frequent post-anesthesia event reported was pharyngitis, which was transient and required little or no medical intervention.

No deaths were reported during the course of this clinical trial. Four subjects (09, 12, 13 and 26) were terminated from study participation due to adverse events. One additional subject (01) was not included in the efficacy analysis because he received the same anesthetic treatment on two consecutive study visits.

There were no clinically significant changes in hemodynamic and respiratory parameters in all four treatment group during all four study visits. Significant increases in blood pressure and heart rate compared to baseline were observed in groups A, B and D 4 minutes after induction (intubation). However, these changes were not clinically significant.

There were no significant differences in the number of subjects who required therapeutic

intervention to maintain adequate depth of anesthesia and hemodynamic stability during anesthesia administration among any of the four treatment groups.

The majority of subjects had normal laboratory values during the study. Potentially clinically significant changes noted during the trial (RBC, prothrombin time, eosinophils, neutrophils, bands, chloride, bicarbonate, and glucose) were judged to be of no clinical importance by the investigator.

22. Conclusion (evaluation)

Volunteers who received desflurane with or without nitrous oxide for anesthesia maintenance recovered more rapidly than those maintained with propofol/N₂O as measured by response to commands, psychomotor and cognitive tests.

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 № 31

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 проходила 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 і пропофолу на відновлення та психомоторні функції здорових добровольців чоловічої статі. I-653-10I (32,363)			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II			
7. Період проведення клінічного випробування	14 лютого 1990 р. – 26 липня 1990 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: дані відсутні. Фактична: було включено в дослідження: – 25 добровольців; проаналізовано – 20 добровольців.			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було оцінити та порівняти вплив десфлурану та пропофолу на психомоторні та когнітивні функції здорових добровольців чоловічої статі відразу після анестезії та залишкові ефекти у відновлювальний період.			
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване відкрите перехресне дослідження			
12. Основні критерії включення	1. Заборона перорального прийому будь-яких засобів, води, їжі (Nil Per Os, NPO) з опівночі перед анестезією. 2. Фізичний статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) I. Вік від 18 до 39 років включно.			



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗІ СЛІДКОМ З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАХУРС Н.В.

	<p>4. Стать: чоловіча</p> <p>5. Добровольці, які надали письмову інформовану згоду після того, як їм було повністю роз'яснено суть дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Десфлуран і пропофол</p> <p>A: Пропофол/100 % O₂/Десфлуран B: Пропофол/60 % N₂O/40 % O₂/Десфлуран C: Пропофол/60 % N₂O/40 % O₂/Пропофол D: Десфлуран/100 % O₂/Десфлуран</p> <p>Пацієнти в групах А, В і С отримували пропофол 2,5 мг/кг в/в у вигляді болюсної ін'єкції. Якщо під час індукції пацієнт виявляв ознаки збудження, допускалося зробити додаткову болюсну ін'єкцію пропофолу 1,0–2,5 мг/кг в/в.</p> <p>Досліджувані з групи D отримували десфлуран у дозі 0,5 мінімальної альвеолярної концентрації (МАК) через маску. Після того, як пацієнт спонтанно зробить 2–3 вдихи, концентрація десфлурану збільшувалася з кроком 0,5 МАК до втрати свідомості.</p> <p>Після втрати рефлексу повік учасники всіх чотирьох груп отримували d-тубокурарин 3,0 мг в/в та сукцинілхолін 1,0 мг/кг в/в болюсно за допомогою голки 18 калібру, закріпленої на недомінантному передпліччі, кисті або в ліктьовій ямці.</p> <p>Інгаляція.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Пропофол (див. вище)
15. Супутня терапія	Жодні інші лікарські засоби не повинні замінювати зазначені. Не було будь-яких обмежень щодо застосування інших препаратів перед операцією або після операції. Всі супутні лікарські засоби, що вводилися, були записані в індивідуальній реєстраційній карті.
16. Критерії оцінки ефективності	Визначається шляхом спостереження за часом відновлення після анестезії, а також за якістю відновлення після анестезії на основі результатів тестів психомоторних та когнітивних функцій 7–10 (порівняння часу, необхідного після анестезії для повернення до рівня, що передував анестезії).
17. Критерії оцінки безпеки	У цьому дослідженні оцінювали безпеку десфлурану шляхом аналізу гемодинамічних змін під час підтримання анестезії та відновлення після, оцінювали лабораторні показники та наявність або відсутність побічних ефектів.



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЯЧУЮ
КІВАУРІС Н.В.**

18. Статистичні методи	<p>Демографічні дані були узагальнені за групами лікування. Усі параметри індукції, підтримання анестезії та виходу були представлені за групами лікування та візитами, оскільки це був дизайн латинських квадратів. Побічні реакції були узагальнені за ступенем тяжкості та за системами організму.</p> <p>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)	Здорові добровольці чоловічої статі віком від 18 до 39 років зі статусом АТА I.
20. Результати ефективності	<p>Оцінювали час від припинення введення анестетика до моменту, коли досліджуваний відповідав на конкретні команди (розплющити очі, стиснути пальці, назвати ім'я та дату народження), орієнтуватися та був готовий до виписки (міг сидіти, стояти, ходити, мочитися, утримувати рідину). Досліджувані з групи D (десфлуран; десфлуран/O₂) орієнтувалися швидше, ніж досліджувані з групи A (пропофол; десфлуран/O₂). Досліджувані з групи B (пропофол; десфлуран/N₂O) могли розплющити очі, стиснути пальці, назвати своє ім'я, назвати дату народження, зорієнтуватися і сісти швидше, ніж досліджувані з груп A (пропофол; десфлуран/O₂) і D (десфлуран; десфлуран/O₂), разом узятих. Досліджуваним з групи C (пропофол; пропофол/N₂O) знадобилося більше часу до можливості розплющити очі, стиснути пальці, назвати своє ім'я, дату народження і зорієнтуватися, ніж пацієнтам усіх інших груп лікування (A, B і D). Досліджувані з групи C змогли мочитися і були визнані готовими до виписки раніше, ніж в інших групах лікування.</p> <p>Оцінка психомоторних і когнітивних тестів показала, що через 1 годину після анестезії не було суттєвої різниці між групами лікування для більшості тестів. Через 1 годину після анестезії досліджувані з групи C робили більше помилок у завданнях на оцінку дій, координацію та множинну реакцію, співвідносили менше символів з цифрами у тесті на заміну цифрових символів (DSST), мали більшу екзофорію (крило Меддокса) і запам'ятовували менше слів для негайного запам'ятовування, ніж досліджувані з інших груп (A, B і D разом узятих), які отримували десфлуран для підтримання анестезії.</p>
21. Результати безпеки	<p>Побічні явища в цьому дослідженні були мінімальними. Найбільш частим явищем, про яке</p>



Переклад зроблено з оригіналу
Достовірність
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІАЧУЮ
КІНАУРІС Н. В. h

повідомлялося після анестезії, був фарингіт, який мав транзиторний характер і потребував незначного медичного втручання або не потребував такого.

Під час цього клінічного дослідження не було зареєстровано летальних випадків. Чотири учасники (09, 12, 13 і 26) припинили участь у дослідженні через побічні явища. Ще один учасник (01) не був включений в аналіз ефективності, оскільки він отримав однакову анестезію під час двох послідовних візитів.

У всіх чотирьох групах лікування не було виявлено клінічно значущих змін гемодинамічних і респіраторних параметрів протягом усіх чотирьох візитів у рамках дослідження. Значне підвищення артеріального тиску та частоти серцевих скорочень порівняно з вихідним рівнем спостерігалось в групах А, В і D через 4 хвилини після індукції анестезії (інтубації). Однак ці зміни не були клінічно значущими.

Не було суттєвих відмінностей між жодною з чотирьох груп лікування у кількості пацієнтів, які потребували терапевтичного втручання для підтримання належної глибини анестезії та гемодинамічної стабільності під час анестезії.

Більшість досліджуваних мали нормальні лабораторні показники під час дослідження. Потенційно клінічно значущі зміни, відмічені під час дослідження (еритроцити, протромбіновий час, еозинофіли, нейтрофіли, паличкоядерні нейтрофіли, рівень хлоридів, бікарбонатів та глюкози), були оцінені дослідником як такі, що не мають клінічного значення.

22. Висновок (заключення)

Добровольці, які для підтримання анестезії отримували десфлуран із закисом азоту або без нього, відновлювалися швидше, ніж ті, які отримували для підтримання анестезії пропофол/ N_2O , що визначалося за результатами реакції на команди, психомоторних та когнітивних тестів.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Підпис: Джессіка Сватек

Електронний підпис: Джессіка Сватек
Підстава: Я затверджую цей документ
Дата: 17.01.2024 15:50 CST

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



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУВ
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 32

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 versus Propofol in Outpatient Arthroscopic and Peripheral Orthopedic Surgery I-653-10J (32,363)
6. Phase of clinical research	Phase I
7. Time frame of clinical research	Mar 27, 1990 – Aug 30, 1990
8. Countries where the clinical research was conducted	United Kingdom
9. The number of persons under investigation:	Planned: approximately 60 patients Actual: Entered – 60 patients Completed – 60 patients
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	The objective of this study was to evaluate the safety and efficacy of desflurane and propofol with and without nitrous oxide in patients who underwent elective outpatient

arthroscopic and peripheral orthopedic surgical procedures.

11. Clinical research design

An Open-Label, Randomized, Controlled, Single center, Parallel-Treatment Study

12. Main inclusion criteria

1. Patients undergoing elective outpatient arthroscopic and peripheral orthopedic surgical procedures
2. ASA Status: I, II or III
3. Age: 18 to 75 years, inclusive
4. Sex: Males and females of non-childbearing potential (surgically sterile or one year post-menopausal)
5. Patients giving written informed consent after the nature of the study has been fully explained.

13. Test medicinal product, method of administration, efficiency

Desflurane (I-653)
 Treatment Group 3:
 Desflurane/60% N₂O/40% O₂/Desflurane
 Treatment Group 4:
 Desflurane/O₂/Desflurane
 Patients were to be preoxygenated with 100% O₂ for two minutes and receive 3 mg/70 kg of d-tubocurarine. Up to 2 µg/kg of fentanyl were to be administered over 3-5 minutes prior to anesthesia induction.

Desflurane Induction (Groups 3 and 4)
 A conventional inhalational induction used with the patient initially administered 3.0-3.6% desflurane with either 60% nitrous oxide (Group 3) or in 100% oxygen (Group 4). As the patient spontaneously takes 2-3 breaths, the concentrations of desflurane were increased in 3% increments until loss of consciousness occurs.

Patients received 1.5 mg/kg of succinylcholine IV and subsequently intubated.

Inhalation

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

Propofol
 Treatment Group 1:
 Propofol/60% N₂O/40% O₂/Desflurane
 Treatment Group 2:
 Propofol/60% N₂O/40% O₂/Propofol

	<p>Patients were preoxygenated with 100% O₂ for two minutes and receive 3 mg/70 kg of d-tubocurarine. Up to 2 µg/kg of fentanyl was administered over 3-5 minutes prior to anesthesia induction.</p> <p>Propofol Induction (Groups 1 and 2)</p> <p>Propofol 2.5 mg/kg was to be given IV to induce loss of eyelash reflex. If needed, additional propofol was given. The dosage of propofol was decreased in elderly, debilitated, hypovolemic and/or ASA III patients.</p> <p>Patients received 1.5 mg/kg of succinylcholine IV and subsequently intubated.</p> <p>Inhalation</p>
15. Concomitant therapy	<p>No other medications were to be substituted for those listed. There were to be no restrictions on other peri-operative or post-operative medications used. All concomitant medications given were to be recorded on the case report form.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p>Efficacy was determined by the maintenance of anesthesia, the induction characteristics of each drug, and the quality and rapidity of emergence and recovery from anesthesia.</p>
17. Safety assessment criteria	<p>Safety was determined by the incidence of events, analysis of laboratory parameters and analysis of cardiovascular and respiratory parameters intra- and post-operatively.</p>
18. Statistical methods	<p>Demographic data were summarized by treatment group. Cardiovascular function, respiratory parameters, time to loss of consciousness, duration of anesthesia, end-tidal desflurane concentration, propofol infusion rate, as well as post operative pain, sedation, anesthesia emergence and recovery were presented by treatment group. Anesthesia induction parameters were presented by treatment group for the desflurane induction groups. Adverse events were to be summarized by severity and by body system.</p> <p>Laboratory data were compared to the corresponding normal ranges. Clinically</p>

19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)	abnormally high and abnormally low laboratory values were summarized by time and by treatment group.
20. Efficiency results	Male and Female; Aged 18 to 75 years; ASA Status I, II or III
21. Safety results	Patients maintained with desflurane/O ₂ and desflurane/N ₂ O awoke from anesthesia quicker, and were able to respond to commands and answer simple questions faster than those patients maintained with propofol/ N ₂ O. The desflurane/ O ₂ patients also performed better on tests of cognitive function 30-120 minutes after entering the recovery room. Additionally, the desflurane groups were oriented to time and place, and were able to stand, walk, and tolerate oral fluids and were ready for discharge faster than the propofol/ N ₂ O /propofol group.
22. Conclusion (evaluation)	All treatments were effective in maintaining stable intra-operative hemodynamics and adequate depth of anesthesia. Post operatively, all treatment groups maintained hemodynamic and respiratory parameters within a clinically acceptable range.
	The propofol/ N ₂ O /propofol group showed a lower incidence of adverse events than the other three groups. The two desflurane induction groups showed a higher incidence of respiratory reflexes associated with an inhalational induction. Because no patient complained of eye irritation, the higher incidence of conjunctivitis reported in the desflurane treatment groups were more accurately described by the investigator as conjunctival hyperemia. Potentially significant laboratory abnormalities were minimal and mostly attributable to the surgical procedure.
	Desflurane is a safe and effective inhalational anesthetic for outpatient surgical procedures. Rapid awakening and recovery from anesthesia indicate that desflurane may be a useful agent in the outpatient setting.

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 № 32

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 проходила 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 застосування десфлурану порівняно з пропофолом при амбулаторних артроскопічних та периферичних ортопедичних операціях. I-653-10J (32,363)			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I			
7. Період проведення клінічного випробування	27 березня 1990 р. – 30 серпня 1990 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Великобританія			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: приблизно 60 пацієнтів. Фактична: включено в дослідження – 60 пацієнтів; завершили дослідження – 60 пацієнтів.			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було оцінити безпеку та ефективність застосування десфлурану порівняно з пропофолом і закисом азоту та без нього пацієнтами.			



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

	яким виконували планові амбулаторні артроскопічні та периферичні ортопедичні операції.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване контрольоване одноцентрове дослідження з використанням паралельних схем лікування.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пацієнти, які підлягають плановим амбулаторним артроскопічним та периферичним ортопедичним операціям. 2. Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА): I, II або III. 3. Вік: від 18 до 75 років включно. 4. Стать: чоловіки та жінки без репродуктивного потенціалу (після хірургічної стерилізації або в періоді пост-менопаузи протягом 1 року). 5. Пацієнти, які надали письмову інформовану згоду після того, як їм було повністю роз'яснено суть дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Десфлуран (I-653) Група лікування 3: Десфлуран/60 % N₂O/40% O₂/десфлуран. Група лікування 4: Десфлуран/O₂/десфлуран.</p> <p>Пацієнтам проводили преоксигенацію 100% O₂ протягом 2 хвилин і вводили 3 мг/70 кг d-тубокурарину. До 2 мкг/кг фентанілу вводили за 3–5 хвилин до індукції анестезії.</p> <p>Індукція десфлураном (групи 3 і 4) Традиційну інгаляційну індукцію застосовували пацієнту, якому спочатку вводили 3,0–3,6 % десфлурану з 60 % закису азоту (група 3) або 100 % киснем (група 4). Після 2–3 спонтанних вдихів пацієнта, концентрацію десфлурану збільшували з кроком 3 % до втрати свідомості. Пацієнти отримували 1,5 мг/кг сукцинілхоліну в/в, після чого їх інтубували.</p> <p>Інгаляція.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Пропофол Група лікування 1: Пропофол/60 % N₂O/40 % O₂/десфлуран. Група лікування 2: Пропофол/60 % N₂O/40 % O₂/пропофол. Пацієнтам проводили преоксигенацію 100% O₂ протягом 2 хвилин і вводили 3 мг/70 кг d-тубокурарину. До 2 мкг/кг фентанілу вводили за 3–5 хвилин до індукції анестезії.</p> <p>Індукція пропофолом (групи 1 і 2)</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОТОВІРНОСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІАЧУЮ
КІНАУРС Н.В.**

	<p>Пропофол 2,5 мг/кг вводили в/в, щоб викликати втрату війкового рефлексу. За необхідності вводили додаткову дозу пропофолу. Дозу пропофолу зменшували пацієнтам літнього віку, ослабленим, з гіповолемією та/або статусом АТА ІІІ.</p> <p>Пацієнти отримували 1,5 мг/кг сукцинілхоліну в/в, після чого їх інтубували.</p> <p>Інгаляція.</p>
15. Супутня терапія	Жодні інші лікарські засоби не можуть замінити зазначені. 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	Ефективність визначали за підтриманням анестезії, характеристиками індукції анестезії кожного препарату, а також за якістю і швидкістю виходу і відновлення після анестезії.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека визначалася за частотою виникнення побічних явищ та результатами аналізу лабораторних, серцево-судинних і респіраторних показників під час та після операції.
18. Статистичні методи	<p>Демографічні дані були узагальнені за групами лікування. Параметри серцево-судинної функції, дихальної функції, час до втрати свідомості, тривалість анестезії, концентрація десфлурану в кінці видиху, швидкість інфузії пропофолу, а також післяопераційний біль, седация, вихід з анестезії та відновлення стану були представлені за групами лікування. Параметри індукції анестезії були наведені за групами лікування для груп індукції десфлураном. Побічні явища були узагальнені за ступенем тяжкості та за системами організму.</p> <p>Лабораторні дані порівнювали з відповідними діапазонами норми. Клінічно аномально високі та аномально низькі лабораторні показники узагальнювали за часом та за групами лікування.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Чоловіки та жінки віком від 18 до 75 років; статус АТА І, ІІ або ІІІ.
20. Результати ефективності	Пацієнти, у яких анестезія підтримувалася десфлураном/O ₂ і десфлураном/N ₂ O швидше



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНОСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРСІС Н.В.**

	<p>пробуджувалися після анестезії, могли швидше реагувати на команди і відповідати на прості запитання, ніж пацієнти, у яких анестезію підтримували пропофолом/N₂O. Пацієнти, які отримували десфлуран/O₂, також краще виконували тести на когнітивні функції через 30–120 хвилин після переводу до післяопераційної палати. Крім того, пацієнти з груп десфлурану орієнтувалися в часі і місці, могли стояти, ходити, переносити оральні рідини і були готові до виписки швидше, ніж пацієнти з групи пропофол/N₂O/пропофол.</p> <p>Усі препарати були ефективними для підтримання стабільної інтраопераційної гемодинаміки та належної глибини анестезії. Після операції в усіх групах лікування гемодинамічні та респіраторні параметри зберігалися в межах клінічно прийняттого діапазону.</p>
21. Результати безпеки	<p>У групі пропофолу/N₂O/пропофолу частота небажаних явищ була нижчою, ніж в інших трьох групах. У двох групах індукції анестезії десфлураном спостерігалася вища частота дихальних рефлексів, пов'язаних з інгаляційною індукцією. Оскільки жоден пацієнт не скаржився на подразнення очей, вища частота кон'юнктивіту, про яку повідомлялося в групах десфлурану, була більш точно описана дослідником як гіперемія кон'юнктиви. Потенційно значущі лабораторні відхилення були мінімальними і пов'язаними головним чином з хірургічним втручанням.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Десфлуран – безпечний та ефективний інгаляційний анестетик для амбулаторних хірургічних втручань. Швидке пробудження та відновлення після анестезії свідчать, що десфлуран є корисним анестезуючим засобом в амбулаторних умовах.</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
КІНАХУРС 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 33

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	Safety and efficacy of desflurane vs propofol for outpatient laparoscopic surgery I-653-10K (UK) IND #32,363
6. Phase of clinical research	Phase I
7. Time frame of clinical research	24 Apr 1990 – 16 Jan 1991
8. Countries where the clinical research was conducted	United Kingdom
9. The number of persons under investigation:	Enrolled: 60 subjects Completed: 58 subjects
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To determine the safety and efficacy of desflurane versus propofol for outpatient laparoscopic surgery.

11. Clinical research design

An open-label, randomized, controlled, single-center, parallel-treatment study

12. Main inclusion criteria

- Patients undergoing elective outpatient laparoscopic surgical procedures
- ASA Status: I, II, or III
- Age: 18 to 75 years, inclusive
- Sex:
 - Women who are surgically sterile, one year post-menopausal or
 - Women who have:
 - practiced a 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.
 - 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

Desflurane/60% N₂O/40% O₂/Desflurane

Desflurane/O₂/Desflurane

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

Propofol/60% N₂O/40% O₂/Desflurane

Propofol/60% N₂O/40% O₂/Propofol

15. Concomitant therapy

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

16. Efficacy evaluation criteria

Efficacy was to be determined by the quality of emergence from anesthesia and the induction characteristics of each drug.

17. Safety assessment criteria

Safety was determined by the incidence of adverse events, analysis of laboratory parameters and analysis of cardiovascular and respiratory parameters intra and post-operatively.

18. Statistical methods

Demographic data were summarized by treatment group.

Efficacy: Cardiovascular function, respiratory parameters, duration of anesthesia, end-tidal desflurane concentration, propofol infusion rate, as well as post-operative pain, sedation, anesthesia emergence and recovery were also to be presented by treatment group. Anesthesia induction parameters were to be presented by treatment group for the desflurane induction groups.

Safety: Adverse reactions were to be summarized by severity and by body system. Laboratory data were to be compared to the corresponding normal ranges. Clinically abnormally high and abnormally low laboratory values were to be summarized by time and by treatment group.

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

There were no significant differences between treatment groups for any of the demographic variables recorded. 58 females; age 19-45, weight range 42-88 kg, height range 118-170 cm completed the study.

20. Efficiency results

Desflurane/O₂ and desflurane/N₂O were effective agents for the inhalational induction of anesthesia. Although desflurane was associated with upper airway reflexes, they were short lived and required no drug intervention.

Patients maintained with desflurane/O₂ and desflurane/N₂O awoke from anesthesia quicker, and were able to respond to verbal commands and answer simple questions quicker than those patients maintained with propofol/N₂O. The results of the p-deletion and digit substitution test suggest a more rapid and efficient return of cognitive ability in the propofol/N₂O/desflurane patients.

All treatment groups were effective in maintaining stable intra-operative hemodynamics and depth of anesthesia. Post-operatively, all treatment groups maintained hemodynamics and respiratory

parameters within a clinically acceptable range.

21. Safety results

Aside from nausea and vomiting and respiratory reflexes, all treatment groups were associated with a low incidence of adverse events. Potential clinically significant laboratory abnormalities were minimal and mostly attributable to the surgical procedure.

22. Conclusion (evaluation)

Desflurane is a safe and effective inhalational anesthetic for outpatient surgical procedures. Rapid awakening from anesthesia indicates that desflurane may be a useful agent in the outpatient setting.

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 № 33

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 проходила 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 застосування десфлурану порівняно з пропофолом при амбулаторних лапароскопічних операціях. I-653-10K (Великобританія) IND #32,363			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I			
7. Період проведення клінічного випробування	24 квітня 1990 р. – 16 січня 1991 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Великобританія			
9. Кількість досліджуваних	Було включено в дослідження – 60 пацієнтів; Завершили дослідження: 58 пацієнтів.			



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ВІД ДИ. з ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити безпеку та ефективність застосування десфлурану порівняно з пропофолом при амбулаторних лапароскопічних операціях.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите контрольоване рандомізоване одноцентрове дослідження з використанням паралельних схем лікування.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти, які підлягають плановим амбулаторним лапароскопічним операціям. • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (ATA): I, II або III. • Вік: від 18 до 75 років включно. • Стать: <ul style="list-style-type: none"> ○ жінки, які перенесли хірургічну стерилізацію або у періоді пост-менопаузи протягом 1 року. ○ жінки, які: <ul style="list-style-type: none"> ▪ застосовували схвалені FDA методи контрацепції протягом останніх 30 днів і згодні продовжувати цю практику протягом усього клінічного дослідження; ▪ мали нормальну менструацію протягом останніх 28 днів; ▪ отримали негативний результат тесту на вагітність з визначенням ХГЛ у сечі (чутливість 50 Од/л) протягом 24 годин перед операцією. • Пацієнти, які надали письмову інформовану згоду після того, як їм було повністю роз'яснено суть дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Десфлуран/60 % N ₂ O/40 % O ₂ /десфлуран Десфлуран/O ₂ /десфлуран
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Пропофол/60 % N ₂ O/40 % O ₂ /десфлуран Пропофол/60 % N ₂ O/40 % O ₂ /пропофол
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.



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

16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність визначали за якістю виходу з анестезії та характеристиками індукції анестезії кожним препаратом.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека визначалася за частотою виникнення побічних явищ та результатами аналізу лабораторних, серцево-судинних і респіраторних показників під час та після операції.
18. Статистичні методи	<p>Демографічні дані були узагальнені за групами лікування.</p> <p>Ефективність: параметри серцево-судинної функції, дихальної функції, тривалість анестезії, концентрація десфлурану в кінці видиху, швидкість інфузії пропофолу, а також післяопераційний біль, седация, вихід з анестезії та відновлення стану були представлені за групами лікування. Параметри індукції анестезії були наведені за групами лікування для груп індукції десфлураном.</p> <p>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 узагальнювали за часом та за групами лікування.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Не було виявлено значних відмінностей між групами лікування за жодною із зареєстрованих демографічних змінних. 58 жінок віком 19–45 років, з масою тіла 42–88 кг, зростом 118–170 см завершили дослідження.
20. Результати ефективності	<p>Десфлуран/O₂ і десфлуран/N₂O були ефективними засобами для інгаляційної індукції анестезії. Хоча застосування десфлурану супроводжувалося рефлексами з верхніх дихальних шляхів, вони були короткочасними і не потребували медикаментозного втручання.</p> <p>Пацієнти, яким анестезію підтримували десфлураном/O₂ і десфлураном/N₂O, швидше пробуджувалися після анестезії і були здатні реагувати на словесні команди та відповідати на прості запитання швидше, ніж пацієнти, яким анестезію підтримували пропофолом/N₂O. Результати тесту на видалення тігери «В» та тесту на пам'ять цифр свідчать про більшу швидкість</p>



ПЕРЕКЛАД ВРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

	<p>ефективне відновлення когнітивних здібностей у пацієнтів, які отримували пропофол/N₂O/десфлуран.</p> <p>У всіх групах препарати були ефективними для підтримання стабільної інтраопераційної гемодинаміки та глибини анестезії. Після операції в усіх групах лікування підтримувалася гемодинаміка та респіраторні параметри в межах клінічно прийнятної діапазону.</p>
21. Результати безпеки	<p>За винятком нудоти і блювання та дихальних рефлексів, в усіх групах лікування спостерігалася низька частота побічних явищ. Потенційно клінічно значущі лабораторні відхилення були мінімальними в усіх групах лікування і були пов'язані з хірургічним втручанням.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Десфлуран є безпечним та ефективним інгаляційним анестетиком для амбулаторних хірургічних втручань. Швидке пробудження свідчить, що десфлуран може бути корисним анестезуючим засобом в амбулаторних умовах.</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 ЗАСВІДОЧУЮ
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 34

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 versus Propofol for Outpatient Laparoscopic Surgery I-653-10K France (32,363)
6. Phase of clinical research	Phase I
7. Time frame of clinical research	May 18, 1990 – Feb 21, 1991
8. Countries where the clinical research was conducted	France
9. The number of persons under investigation:	Planned: up to 60 patients Actual: Entered – 60 patients Completed – 60 patients
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To determine the safety and efficacy of desflurane versus propofol for outpatient laparoscopic surgery.

11. Clinical research design

Open-label, controlled, randomized, parallel study

12. Main inclusion criteria

1. Patients undergoing elective outpatient laparoscopic surgical procedures
2. ASA Status: I, II or III
- 3 Age: 18 to 75 years, inclusive
4. Sex:
 - A) Women who are surgically sterile or 1 year post-menopausal
 - B) Women who have:
 - practiced a 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.
 - a negative urine HCG pregnancy test (sensitivity of 50 IU/L) within 24 hours prior to surgery.
5. Patients giving written informed consent after the nature of the study has been fully explained.

13. Test medicinal product, method of administration, efficiency

Desflurane (I-653)

Patients were preoxygenated with 100% O₂ for 2 minutes and receive 3 mg/70 kg of d-tubocurarine. Up to 2 µg/kg of fentanyl was administered over 3-5 minutes prior to anesthesia induction.

A conventional inhalational induction was used with patients initially administered 3.0-3.6% desflurane with either 60% nitrous oxide or in 100% oxygen. As the patient spontaneously takes 2-3 breaths, the concentrations of desflurane was to be increased in 3% increments until loss of consciousness occurs.

Patients received 1.5 mg/kg of succinylcholine IV and subsequently intubated.

Inhalation

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

Propofol

Patients were preoxygenated with 100% O₂ for 2 minutes and receive 3 mg/70 kg of d-tubocurarine. Up to 2 µg/kg of fentanyl was administered over 3-5 minutes prior to anesthesia induction.

	<p>Propofol 2.5 mg/kg was given IV to induce loss of eyelash reflex. If needed, additional propofol was given. The dosage of propofol was decreased in elderly, debilitated, hypovolemic and/or ASA III patients.</p> <p>Patients received 1.5 mg/kg of succinylcholine IV and subsequently intubated.</p> <p>Inhalation</p>
15. Concomitant therapy	<p>No other medications were to be substituted for those listed. 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>Efficacy was determined by the quality of emergence from anesthesia and the induction characteristics of each drug.</p>
17. Safety assessment criteria	<p>Safety was determined by the incidence of adverse events, analysis of laboratory parameters and analysis of cardiovascular and respiratory parameters intra-and post-operatively.</p>
18. Statistical methods	<p>Demographic data was summarized by treatment group. Cardiovascular function, respiratory parameters, duration of anesthesia, end-tidal desflurane concentration, propofol infusion rate, as well as post operative pain, sedation, anesthesia emergence and recovery were presented by treatment group. Anesthesia induction parameters were presented by treatment group for the desflurane induction groups. Adverse reactions were summarized by severity and by body system.</p> <p>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.</p>

19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.) 60 Females of non-child bearing potential; Aged 18 to 75 years; ASA Status I, II or III
20. Efficiency results
 Desflurane/O₂ and desflurane/N₂O were effective agents for the inhalational induction of anesthesia. Patients induced with desflurane demonstrated a low incidence of upper airway reflexes, with coughing being the most prevalent adverse event during induction.
 Patients maintained with desflurane and desflurane/N₂O awoke faster from anesthesia and were able to respond to commands and answer simple questions quicker than those patients maintained with propofol/N₂O. Desflurane maintained patients also performed better on tests of cognitive function than propofol maintained patients. Desflurane patients were also judged to be fit for discharge sooner than those patients maintained with propofol.
 All treatment groups were effective in maintaining stable intra-operative hemodynamics and adequate depth of anesthesia. Post-operatively, hemodynamic and respiratory parameters remained within a clinically acceptable range for all treatment groups.
21. Safety results
 Aside from post-operative nausea and vomiting and respiratory reflexes on induction, all treatment groups were associated with a low incidence of adverse events. Laboratory abnormalities were minimal in all treatments and attributable to the surgical procedure.
22. Conclusion (evaluation)
 Desflurane proved to be a safe and effective inhalational anesthetic for outpatient surgical procedures. Rapid awakening and return of cognitive abilities indicated that desflurane may be a useful agent in the outpatient setting.

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 № 34

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 застосування десфлурану порівняно з пропофолом при амбулаторних лапароскопічних операціях. I-653-10K (Франція) (32,363)			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I			
7. Період проведення клінічного випробування	18 травня 1990 р. – 21 лютого 1991 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Франція			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: до 60 пацієнтів. Фактична: включено в дослідження – 60 пацієнтів; завершили дослідження – 60 пацієнтів.			



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

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити безпеку та ефективність застосування десфлурану порівняно з пропофолом при амбулаторних лапароскопічних операціях.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите контрольоване рандомізоване дослідження з паралельними групами.
12. Основні критерії включення	<p>1. Пацієнти, які підлягають плановим амбулаторним лапароскопічним операціям.</p> <p>2. Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА): I, II або III.</p> <p>3. Вік: від 18 до 75 років включно.</p> <p>4. Стать:</p> <p>А) жінки, які перенесли хірургічну стерилізацію або у періоді пост-менопаузи протягом 1 року.</p> <p>Б) жінки, які:</p> <ul style="list-style-type: none"> - застосовували схвалені FDA методи контрацепції протягом останніх 30 днів і згодні продовжувати цю практику протягом усього клінічного дослідження; - мали нормальну менструацію протягом останніх 28 днів; - отримали негативний результат тесту на вагітність з визначенням ХГЛ у сечі (чутливість 50 Од/л) протягом 24 годин перед операцією. <p>5. Пацієнти, які надали письмову інформовану згоду після того, як їм було повністю роз'яснено суть дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Десфлуран (I-653)</p> <p>Пацієнтам проводили преоксигенацію 100 % O₂ протягом 2 хвилин і вводили 3 мг/70 кг d-тубокурарину. До 2 мкг/кг фентанілу вводили за 3–5 хвилин до індукції анестезії.</p> <p>Традиційну інгаляційну індукцію анестезії застосовували пацієнту, якому спочатку вводили 3,0–3,6 % десфлуран з 60 % закису азоту або 100 % киснем. Після 2–3 спонтанних вдихів пацієнта, концентрацію десфлурану збільшували з кроком 3 % до втрати свідомості.</p> <p>Пацієнти отримували 1,5 мг/кг сукцинілхоліну в/в, після чого їх інтубували.</p> <p>Інгаляція.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Пропофол</p> <p>Пацієнтам проводили преоксигенацію 100 % O₂ протягом 2 хвилин і вводили 3 мг/70 кг d-тубокурарину. До 2 мкг/кг фентанілу вводили за 3–5 хвилин до індукції анестезії.</p>



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

	<p>Пропофол 2,5 мг/кг вводили в/в, щоб викликати втрату війкового рефлексу. За необхідності вводили додаткову дозу пропофолу. Дозу пропофолу зменшували пацієнтам літнього віку, ослабленим, з гіповолемією та/або статусом АТА ІІІ.</p> <p>Пацієнти отримували 1,5 мг/кг сукцинілхоліну в/в, після чого їх інтубували.</p> <p>Інгаляція.</p>
15. Супутня терапія	Жодні інші лікарські засоби не можуть замінити зазначені. 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	Ефективність визначали за якістю виходу з анестезії та характеристиками індукції анестезії кожним препаратом.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпека визначалася за частотою виникнення побічних явищ та результатами аналізу лабораторних, серцево-судинних і респіраторних показників під час та після операції.
18. Статистичні методи	<p>Демографічні дані були узагальнені за групами лікування. Параметри серцево-судинної функції, дихальної функції, тривалість анестезії, концентрація десфлурану в кінці видиху, швидкість інфузії пропофолу, а також післяопераційний біль, седация, вихід з анестезії та відновлення стану були представлені за групами лікування. Параметри індукції анестезії були наведені за групами лікування для груп індукції десфлураном. Побічні реакції були узагальнені за ступенем тяжкості та за системами організму.</p> <p>Лабораторні дані порівнювали з відповідними діапазонами норми. Клінічно аномально високі та аномально низькі лабораторні показники узагальнювали за часом та за групами лікування.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	60 жінок без репродуктивного потенціалу, віком від 18 до 75 років; статус АТА І, ІІ або ІІ.



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

20. Результати ефективності	<p>Десфлуран/O₂ і десфлуран/N₂O були ефективними засобами для інгаляційної індукції анестезії. У пацієнтів, яким індукцію проводили десфлураном, спостерігалася низька частота рефлексів з верхніх дихальних шляхів, причому кашель був найпоширенішим небажаним явищем під час індукції анестезії.</p> <p>Пацієнти, у яких анестезію підтримували десфлураном і десфлураном/N₂O, швидше пробуджувалися після анестезії і були здатні реагувати на команди і відповідати на прості запитання швидше, ніж пацієнти, у яких анестезію підтримували пропофолом/N₂O. Пацієнти, яким здійснювали підтримання анестезії десфлураном, також краще виконували тести на когнітивні функції, ніж пацієнти, яким підтримання анестезії проводили пропофолом. Пацієнти, які отримували десфлуран, також були визнані готовими до виписки раніше, ніж пацієнти, яким анестезію підтримували пропофолом.</p> <p>У всіх групах препарати були ефективними для підтримання стабільної інтраопераційної гемодинаміки та належної глибини анестезії. Після операції гемодинамічні та респіраторні параметри залишалися в межах клінічно прийняттого діапазону в усіх групах лікування.</p>
21. Результати безпеки	<p>За винятком післяопераційної нудоти і блювання та дихальних рефлексів під час індукції анестезії, в усіх групах лікування спостерігалася низька частота побічних явищ. Лабораторні відхилення були мінімальними в усіх групах лікування і були пов'язані з хірургічним втручанням.</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Десфлуран виявився безпечним та ефективним інгаляційним анестетиком для амбулаторних хірургічних втручань. Швидке пробудження та відновлення когнітивних навичок свідчать, що десфлуран є корисним анестезуючим засобом в амбулаторних умовах.</p>

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Підпис: Джессіка Сватек

Електронний підпис: Джессіка Сватек
Підстава: Я затверджую цей документ
Дата: 17.01.2024 15:50 CST

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



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУ
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 35

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 During General Anesthesia in Elderly Patients I-653-11 (32,363)
6. Phase of clinical research	Phase II
7. Time frame of clinical research	Feb 1, 1990 – Aug 1, 1990
8. Countries where the clinical research was conducted	U.S.A
9. The number of persons under investigation:	Planned: up to 300 patients Actual: Entered – 203 patients Completed – 203 patients
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To evaluate the safety and effectiveness of desflurane compared to isoflurane in elderly patients undergoing elective intra-abdominal,

urologic, orthopedic, plastic, ENT or gynecologic surgery.

11. Clinical research design

Open-label, randomized, controlled, multi-center parallel treatment study

12. Main inclusion criteria

1. Patients undergoing elective general surgical, major orthopedic, ENT, plastic, gynecological and open urological procedures of at least 60 minutes in duration.
2. ASA Status: II or III
- 3 Age: 65 years and older
4. Sex: Male and Female
5. Patients giving written informed consent after the nature of the study has been fully explained.

13. Test medicinal product, method of administration, efficiency

Desflurane (I-653)

Patients were given an I.V. dose of 2 µg/kg of fentanyl prior to induction. Thiopental or thiamylal was given in a sufficient dose to induce loss of eyelash reflex. Patients received desflurane (6-18%)/O₂ by mask until intubation. Patients received succinylcholine 1.5 mg/kg I.V. and subsequently intubated.

Following induction, patients were maintained with 50-60% N₂O/O₂/3.0% Desflurane. The concentration of the inhalational agent could be reduced by 10% decrements provided that the patient demonstrated hemodynamic stability. If the decrease resulted in light anesthesia, the concentration was increased by a 10% increment.

Vecuronium (0.05 mg/kg initially, and 0.01 mg/kg subsequently) was administered as needed. Ventilation was controlled to produce P_{ET}CO₂ of 33-43 mmHg.

Inhalation

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

Isoflurane

Patients were given an I.V. dose of 2 µg/kg of fentanyl prior to induction. Thiopental or thiamylal was then given in a sufficient dose to induce loss of eyelash reflex. Patients received isoflurane (1-3%)/O₂ by mask until

intubation. Patients received succinylcholine 1.5 mg/kg I.V. and subsequently intubated.

Following induction, patients were maintained with 50-60% N₂O/O₂/0.5% Isoflurane. The concentration of the inhalational agent could be reduced by 10% decrements provided that the patient demonstrated hemodynamic stability. If the decrease resulted in light anesthesia, the concentration was increased by a 10% increment.

Vecuronium (0.05 mg/kg initially, and 0.01 mg/kg subsequently) was administered as needed. Ventilation was controlled to produce P_{ET}CO₂ of 33-43 mmHg.

Inhalation

15. Concomitant therapy

No other medications were to be substituted for those listed. 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

Efficacy was determined by maintenance of and emergence from anesthesia.

17. Safety assessment criteria

Safety was assessed by evaluating intra- and post-operative hemodynamics and respiratory parameters, laboratory parameters and the incidence of adverse events.

18. Statistical methods

Demographic data was summarized by treatment group. Hemodynamic and respiratory parameters, elapsed time from induction to agent administration, intra-operative medications, additional fentanyl doses required, duration of anesthesia, time to open eyes, squeeze fingers, tell name, tell birthdate, be judged fit for discharge, time to discharge, pain and sedation evaluations and peak and end-tidal agent concentration were also presented by treatment group. 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.

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

132 M / 71 F; Age approximately 71.6 years; ASA Status II or III

20. Efficiency results

Patients who received desflurane awoke from anesthesia, were able to respond to verbal commands and were judged fit for recovery room discharge faster than isoflurane patients.

Both agents were effective in maintaining intra-operative hemodynamics and respiratory parameters, as well as maintaining adequate depth of anesthesia. Post-operative hemodynamics and oxygen saturation were stable and within a clinically acceptable range.

21. Safety results

The most frequently occurring adverse events in both treatment groups were post-operative nausea and vomiting and hypotension.

Potential clinically significant laboratory abnormalities and shifts from baseline were mostly attributable to factors associated with the surgical procedures.

22. Conclusion (evaluation)

Desflurane is a safe and effective inhalational anesthetic agent for use in the elderly surgical population.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Person: 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 № 35

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 ізофлурану під час загальної анестезії у пацієнтів літнього віку. I-653-11 (32,363)		
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II		
7. Період проведення клінічного випробування	1 лютого 1990 р. – 1 серпня 1990 р.		
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США		
9. Кількість досліджуваних	Запланована: до 300 пацієнтів Фактична: включено в дослідження – 203 пацієнти; завершили дослідження – 203 пацієнти.		



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

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку та ефективність застосування десфлурану порівняно з ізофлураном пацієнтам літнього віку, яким виконують планові інтраабдомінальні, урологічні, ортопедичні, пластичні, отоларингологічні або гінекологічні операції.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване контрольоване багатоцентрове дослідження з використанням паралельних схем лікування.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пацієнти, які підлягають плановим загальнохірургічним, обширним ортопедичним, отоларингологічним, пластичним, гінекологічним та відкритим урологічним втручанням тривалістю щонайменше 60 хвилин. 2. Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА): II або III. 3. Вік: від 65 років. 4. Стать: чоловіки та жінки. 5. Пацієнти, які надали письмову інформовану згоду після того, як їм було повністю роз'яснено суть дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Десфлуран (I-653)</p> <p>Перед індукцією анестезії пацієнтам вводили фентаніл у дозі 2 мкг/кг в/в. Тіопентал або тіамітал вводили в дозі, достатній для того, щоб викликати втрату війкового рефлексу. Пацієнти отримували десфлуран (6–18 %)/O₂ через маску до інтубації. Пацієнтам вводили сукцинілхолін 1,5 мг/кг в/в, після чого їх інтубували.</p> <p>Після індукції анестезію пацієнтів підтримували за допомогою 50–60 % N₂O/O₂/3,0 % десфлурану. Концентрацію інгаляційного засобу можна було зменшувати з кроком 10 % за умови гемодинамічної стабільності пацієнта. Якщо зменшення призводило до легкої анестезії, концентрацію збільшували з кроком 10 %.</p> <p>Векуроній (0,05 мг/кг спочатку і 0,01 мг/кг згодом) вводили за необхідності. Вентиляцію контролювали для отримання P_{ET}CO₂ 33–43 мм рт.ст.</p> <p>Інгаляція.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Ізофлуран</p> <p>Перед індукцією анестезії пацієнтам вводили фентаніл у дозі 2 мкг/кг в/в. Тіопентал або тіамітал вводили в дозі, достатній для того, щоб викликати втрату війкового рефлексу. Пацієнти отримували</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧЕНО
КІНАУРСЬК Н.В.

	<p>ізофлуран (1–3 %)/O₂ через маску до інтубації. Пацієнтам вводили сукцинілхолін 1,5 мг/кг в/в, після чого їх інтубували.</p> <p>Після індукції анестезію пацієнтів підтримували за допомогою 50–60 % N₂O/O₂/0,5 % ізофлурану. Концентрацію інгаляційного засобу можна було зменшувати з кроком 10 % за умови гемодинамічної стабільності пацієнта. Якщо зменшення призводило до легкої анестезії, концентрацію збільшували з кроком 10 %.</p> <p>Векуроній (0,05 мг/кг спочатку і 0,01 мг/кг згодом) вводили за необхідності. Вентиляцію контролювали для отримання PETS02 33–43 мм рт.ст.</p> <p>Інгаляція.</p>
15. Супутня терапія	<p>Жодні інші лікарські засоби не можуть замінити зазначені. Не було будь-яких обмежень щодо застосування інших препаратів перед операцією або після операції. Всі супутні лікарські засоби записували в індивідуальній реєстраційній карті пацієнта.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Ефективність визначали за підтриманням анестезії та виходом з анестезії.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека визначалася шляхом оцінки гемодинаміки і респіраторних показників під час та після операції, лабораторних параметрів та частоти виникнення побічних явищ.</p>
18. Статистичні методи	<p>Демографічні дані були узагальнені за групами лікування. Гемодинамічні та респіраторні параметри, час, що минув від індукції анестезії до введення препарату, необхідні під час операції лікарські засоби, додаткові дози фентанілу, тривалість анестезії, час до можливості пацієнта розплющити очі, стиснути пальці, назвати своє ім'я, назвати дату народження, до визнання готовим до виписки, час до виписки, оцінки болю та седації, а також максимальна концентрація препарату та концентрація в кінці видиху також були представлені за групою лікування. Побічні реакції були підсумовані за ступенем тяжкості та за системами організму.</p>



Лабораторні дані порівнювали з відповідними діапазонами норми. Клінічно аномально високі та

**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗТІЛНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУ
КІНДУРС Н.В.**

	аномально низькі лабораторні показники узагальнювали за часом та за групами лікування.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	132 чоловіки / 71 жінка; вік приблизно 71,6 року; статус АТА II або III.
20. Результати ефективності	<p>Пацієнти, які отримували десфлуран, пробуджувалися після анестезії, були здатні реагувати на словесні команди і були визнані готовими до виписки з післяопераційної палати швидше, ніж пацієнти, які отримували ізофлуран.</p> <p>Обидва лікарські засоби були ефективними для підтримання інтраопераційної гемодинаміки та респіраторних параметрів, а також для підтримання належної глибини анестезії. Післяопераційна гемодинаміка і сатурація кисню були стабільними і знаходилися в межах клінічно прийняттого діапазону.</p>
21. Результати безпеки	<p>Найбільш частими небажаними явищами в обох групах лікування були післяопераційні нудота і блювання та артеріальна гіпотензія.</p> <p>Потенційні клінічно значущі лабораторні відхилення від норми та відхилення від вихідних показників були головним чином зумовлені факторами, пов'язаними з хірургічним втручанням.</p>
22. Висновок (заключення)	Десфлуран – безпечний та ефективний інгаляційний анестетик для застосування хірургічним пацієнтам літнього віку.
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 ЗАСВІЯЧУЮ
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 36

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 Patients with Chronic Hepatic and Chronic Renal Disease I-653-11 SUB-STUDY 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:	32 patients (14 patients with chronic hepatic disease and 18 with chronic renal disease).
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To assess the safety of desflurane compared to isoflurane in patients with chronic hepatic and renal disease undergoing outpatient surgery, utilizing laboratory test results.

11. Clinical research design	Open-label, randomized, active controlled study.
12. Main inclusion criteria	Adult male or female with chronic hepatic or chronic renal disease
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	<p>Desflurane/N₂O</p> <p>Patients were induced with Fentanyl 0.77-2.50 µg/kg IV, preoxygenated and received 0.03-0.06 mg/kg IV d-turbocurarine, followed by 2.04-10.47 mg/kg IV thiopental and 1.00-2.00 mg/kg IV succinylcholine for intubation, then maintained with 1.15-3.89% desflurane/50-60% N₂O titrated to hemodynamic stability and adequate depth of anesthesia.</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Isoflurane/N₂O</p> <p>Patients were induced with Fentanyl 0.77-2.50 µg/kg IV, preoxygenated and received 0.03-0.06 mg/kg IV d-turbocurarine, followed by 2.04-10.47 mg/kg IV thiopental and 1.00-2.00 mg/kg IV succinylcholine for intubation, then maintained with 0.49-1.41% isoflurane/50-60% N₂O titrated to hemodynamic stability and adequate depth of anesthesia.</p>
15. Concomitant therapy	Supplemental fentanyl and cardiovascular medications were administered as needed. Vecuronium was used for muscle relaxant as needed.
16. Efficacy evaluation criteria	Selected blood chemistries to assess hepatic and renal function were evaluated before surgery and within 24 hours after surgery.
17. Safety assessment criteria	Adverse events
18. Statistical methods	N/A - no statistical analysis was performed for this substudy.
19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)	Average age was 32-77 years old, ASA Status II and III, male and female with either chronic hepatic disease (viral hepatitis, alcoholic hepatitis, cirrhosis) or chronic renal

disease (serum creatinine 1.5 mg/dL or higher and/or creatinine clearance less than 60 mL/min).

20. Efficiency results

In hepatic patients, there were no differences observed in pre and postoperative hemoglobin, hematocrit, bilirubin, SGOT, SGPT, albumin and prothrombin time values in patients treated with desflurane vs isoflurane.

In renal disease patients, there were no differences observed in pre and postoperative hemoglobin, hematocrit, creatinine, BUN, sodium and potassium in patients treated with desflurane vs. Isoflurane.

21. Safety results

There were no deaths. In patients with chronic hepatic disease, hypotension was the most frequent adverse event, and it occurred in two isoflurane patients. In patients with chronic renal disease, hypertension occurred in two isoflurane patients and one desflurane patient. Two isoflurane renal patients had bradycardia, and one desflurane renal patient had congestive heart failure.

22. Conclusion (evaluation)

Based on the current laboratory results of the hepatic and renal patients, there were no differences observed with respect to postoperative changes from baseline. Since this study is still ongoing, statistical comparisons have not been performed.

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 № 36

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 з хронічними захворюваннями печінки та хронічними захворюваннями нирок. I-653-11-додаткове дослідження 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	32 пацієнти (14 пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки і 18 пацієнтів з хронічними захворюваннями нирок)			



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБИЕНО
ЗГІЛНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУВ
КІНАУРСІС Н.В.**

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку десфлурану порівняно з ізофлураном для пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки та нирок, які підлягають амбулаторним хірургічним втручанням, за результатами лабораторних досліджень.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване дослідження з активним контролем.
12. Основні критерії включення	Дорослі чоловіки або жінки з хронічними захворюваннями печінки або хронічними захворюваннями нирок.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Десфлуран/N ₂ O Пацієнтам проводили індукцію анестезії фентанілом 0,77–2,50 мкг/кг в/в, преоксигенацію та вводили 0,03–0,06 мг/кг в/в d-турбокурарину, потім 2,04–10,47 мг/кг в/в тіопенталу та 1,00–2,00 мг/кг в/в сукцинілхоліну для інтубації, після чого підтримували анестезію 1,15–3,89 % десфлурану/50–60 % N ₂ O, титрованого до гемодинамічної стабільності та належної глибини анестезії.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ізофлуран/N ₂ O Пацієнтам проводили індукцію анестезії фентанілом 0,77–2,50 мкг/кг в/в, преоксигенацію та вводили 0,03–0,06 мг/кг в/в d-турбокурарину, потім 2,04–10,47 мг/кг в/в тіопенталу та 1,00–2,00 мг/кг в/в сукцинілхоліну для інтубації, після чого підтримували анестезію 0,49–1,41 % ізофлурану/50–60 % N ₂ O, титрованого до гемодинамічної стабільності та належної глибини анестезії.
15. Супутня терапія	За необхідності вводили додаткову дозу фентанілу і серцево-судинні лікарські засоби. Векуроній застосовували для розслаблення м'язів за необхідності.
16. Критерії оцінки ефективності	Окремі біохімічні показники крові для оцінки функції печінки та нирок оцінювали перед операцією та протягом 24 годин після операції.
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища

18. Статистичні методи

У цьому додатковому дослідженні статистичний аналіз не проводився.



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

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Середній вік становив 32–77 років, статус АТА II та III, чоловіки та жінки з хронічним захворюванням печінки (вірусний гепатит, алкогольний гепатит, цироз) або хронічним захворюванням нирок (креатинін сироватки крові 1,5 мг/дл або вище та/або кліренс креатиніну менше 60 мл/хв).
20. Результати ефективності	<p>Серед пацієнтів із печінковою патологією не спостерігалось відмінностей у показниках гемоглобіну, гематокриту, білірубіну, АЛТ, АСТ, альбуміну та протромбінового часу до та після операції у пацієнтів, які отримували десфлуран порівняно з ізофлураном.</p> <p>Серед пацієнтів із захворюваннями нирок не спостерігалось відмінностей у показниках гемоглобіну, гематокриту, креатиніну, азоту сечовини, натрію і калію до і після операції у пацієнтів, які отримували десфлуран порівняно з ізофлураном.</p>
21. Результати безпеки	Летальних випадків не зареєстровано. Серед пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки найчастішим небажаним явищем була артеріальна гіпотензія, яка виникла у двох пацієнтів, які отримували ізофлуран. Серед пацієнтів з хронічними захворюваннями нирок артеріальна гіпертензія виникла у двох пацієнтів, які отримували ізофлуран, і в одного пацієнта, який отримував десфлуран. У двох пацієнтів із захворюваннями нирок, які отримували ізофлуран, спостерігалась брадикардія, а в одного пацієнта із захворюванням нирок, який отримував десфлуран, – застійна серцева недостатність.
22. Висновок (заключення)	Виходячи з поточних лабораторних результатів пацієнтів з печінковою та нирковою патологією, не спостерігалось будь-яких відмінностей щодо післяопераційних змін порівняно з вихідним рівнем. Оскільки це дослідження триває, статистичні порівняння не проводилися.

Заявник (власник
ресстраційного
посвідчення)

Підпис: Джессіка Сватек

Електронний підпис: Джессіка Сватек
Підстава: Я затверджую цей документ
Дата: 17.01.2024 15:50 CST

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



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІАЧУЮ
КІВАУРС 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 37

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 During General Anesthesia in Elderly Patients I-653-11A
6. Phase of clinical research	Phase III
7. Time frame of clinical research	13 Nov 1990 – 4 Apr 1991
8. Countries where the clinical research was conducted	Germany
9. The number of persons under investigation:	Planned: 60 subjects (desflurane: 30 subjects; isoflurane: 30 subjects) Randomized: 53 subjects (desflurane: 26 subjects; isoflurane: 27 subjects) Treated and Analyzed : 52 subjects (desflurane: 26 subjects; isoflurane: 26 subjects)

10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To evaluate the safety and effectiveness of desflurane compared to isoflurane in elderly patients undergoing elective intra-abdominal, urologic, orthopedic, plastic, ear-nose-throat, or gynecologic surgery.
11. Clinical research design	Randomized, single-center, open-label, parallel, active controlled study
12. Main inclusion criteria	Male or female subjects, ages 65 years or older, ASA status of II or III, and who were undergoing elective intra-abdominal, urologic, orthopedic, ear-nose-throat, plastic, gynecologic surgery.
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	<p>Anesthesia Induction: Subjects received thiopental (1-5 mg/kg IV) 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 3.0% desflurane. 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.</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 (1-5 mg/kg IV) 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 0.5% isoflurane. 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.</p>

Isoflurane is a nonflammable liquid administered via vaporizer.

15. Concomitant therapy

All medications that are to be used during anesthesia are listed under study procedures. No other medications can be substituted for those listed. There are no 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 (AE), respiratory, and laboratory parameters

18. Statistical methods

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

Efficacy: Parameters related to efficacy were tabulated and summarized.

Safety: Adverse events were coded using the 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 (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.)

Each treatment group consisted of 26 patients all of whom were Caucasian.

Desflurane/N₂O:

Mean age (years): 74.3; Range (years): 65-94; ASA II (N): 15; ASA III (N): 11; Male

(N): 16; Female (N): 10

Isoflurane/N₂O:

Mean age (years): 70.8; Range (years): 65-84; ASA II (N): 17; ASA III (N): 9; Male (N): 12; Female (N): 14

20. Efficiency results

The study report focused on safety, thus a full assessment of efficacy was not included. The elapsed times from recovery room entry until the patient was judged fit for discharge and when the patient was discharged from the recovery room were comparable between the two treatment groups.

21. Safety results

12/26 patients [46%] dosed with desflurane and 14/26 patients [54%] dosed with isoflurane experienced at least 1 AE during the study. The most frequently reported AEs by preferred term were nausea (10 [38%] patients, desflurane; 11 [42%] patients, isoflurane) and vomiting (3 [12%] patients, desflurane; 8 [31%] patients, isoflurane). The occurrence of these adverse events may be due to post-operative pain medications given in the recovery room. Adverse events of the cardiovascular system were infrequent and included two episodes of bradycardia in 1 patient in the desflurane group and 1 episode of hypertension and tachycardia for 1 patient in the isoflurane group during the post-operative time period. No subject died in the study

22. Conclusion (evaluation)

When comparing AEs, the patients in the isoflurane treatment group had a higher % of patients who reported adverse events and a higher number of adverse events noted as compared to patients in the desflurane treatment group. These differences were not considered clinically significant. All abnormal laboratory findings were related to surgical stress, the rehydration of IV fluids or blood loss and were not clinically significant.

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 № 37

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 ізофлурану під час загальної анестезії у пацієнтів літнього віку I-653-11A
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	3 13 листопада 1990 р. по 04 квітня 1991 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 60 пацієнтів (десфлуран: 30 пацієнтів; ізофлуран: 30 пацієнтів). Рандомізували: 53 пацієнти (десфлуран: 26 пацієнтів; ізофлуран: 27 пацієнтів). Отримували лікування та проаналізовані: 52 пацієнти (десфлуран: 26 пацієнтів; ізофлуран: 26 пацієнтів).



**ПЕРЕВІРИТЬСЯ ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЄ
КІНАУРСЬКА Н.В.**

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку та ефективність десфлурану порівняно з ізофлураном у пацієнтів, яким виконують планові внутрішньочеревні, урологічні, ортопедичні, пластичні, отоларингологічні або гінекологічні оперативні втручання.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, одноцентрове, відкрите, паралельне, активно контрольоване дослідження
12. Основні критерії включення	Чоловіки або жінки, віком від 65 років, зі статусом за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) II або III, яким виконують планове внутрішньочеревне, урологічне, ортопедичне, отоларингологічне, пластичне або гінекологічне оперативне втручання.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Індукція анестезії: Пацієнти отримували тіопентал (1–5 мг/кг в/в) або тіамітал у дозі, достатній, щоб спричинити втрату війкового рефлексу.</p> <p>Підтримання анестезії: Після індукції для підтримання анестезії: 50–60 % N₂O/50–40 % O₂/десфлуран (концентрація наприкінці видиху 3,0 %). Вимірювання концентрації наприкінці видиху, зменшення або збільшення дози десфлурану відповідно до протоколу підтримання анестезії та за підвищенням/зниженням артеріального тиску або частоти серцевих скорочень. Десфлуран – це незаймиста рідина, яку застосовують із використанням випарника.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Індукція анестезії: Пацієнти отримували тіопентал (1–5 мг/кг в/в) або тіамітал у дозі, достатній, щоб спричинити втрату війкового рефлексу.</p> <p>Підтримання анестезії: Після індукції для підтримання анестезії: 50–60 % N₂O/50–40 % O₂/ізофлуран (концентрація наприкінці видиху 0,5 %). Вимірювання концентрації наприкінці видиху, зменшення або збільшення дози ізофлурану відповідно до протоколу підтримання анестезії та за підвищенням/зниженням артеріального тиску або частоти серцевих скорочень.</p>



Переклад зроблено
оріг. з оригіналом
Достовірність
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУВ
КІНАУРС Н.В.

	Ізофлуран – це незаймиста рідина, яку застосовують із використанням випарника.
15. Супутня терапія	Всі лікарські засоби, які повинні використовуватися під час анестезії, перелічені у процедурах дослідження. Жоден з інших лікарських засобів не може бути використаний для заміни перелічених. Не було жодних обмежень щодо застосування інших періопераційних або післяопераційних лікарських засобів. Усі супутні лікарські засоби, які застосовували, записували в індивідуальну реєстраційну форму.
16. Критерії оцінки ефективності	Показники підтримання анестезії, гемодинаміки, пробудження та відновлення.
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, респіраторні та лабораторні показники.
18. Статистичні методи	<p>Демографічні дані, включаючи вік, расу, стать, статус АТА та зріст, підсумовували. Також підсумовували тривалість експозиції інгаляційними засобами.</p> <p>Ефективність: Пов'язані з ефективністю параметри зводили у таблиці та підсумовували.</p> <p>Безпека: Небажані явища кодували за допомогою Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA). Всі пацієнти, які отримували лікування, були включені в оцінку безпеки. Наведено загальний підсумок щодо пацієнтів, у яких виникли небажані явища. Небажані явища також розподіляли за категоріями: тяжкі небажані явища; небажані явища, які були принаймні віддалено пов'язані з досліджуваним препаратом; небажані явища, що призвели до припинення участі у дослідженні; та небажані явища, що призвели до смерті. Усі зареєстровані небажані явища були узагальнені за класом системи органів (КСО), терміном переважного використання та групою лікування. Зведені дані включали кількість пацієнтів, які повідомили про подію. Усі небажані явища були передані, а для значущих небажані явища (наприклад, тяжкі небажані явища).</p>



Переклад зроблено
зі свого оригіналом
ДОВІРИВНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЯЧУЮ
Кішуріс Н.В.

	<p>призвели до припинення участі у дослідженні та/або госпіталізації) були створені окремі переліки.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Кожна група лікування включала 26 пацієнтів, всі вони були європеїдної раси.</p> <p>Десфлуран/N₂O: Середній вік (років): 74,3; Діапазон (років): 65–94; статус АТА II (N): 15; АТА III (N): 11; чоловіки (N): 16; жінки (N): 10.</p> <p>Ізофлуран/N₂O: Середній вік (років): 70,8; Діапазон (років): 65–84; статус АТА II (N): 17; АТА III (N): 9; чоловіки (N): 12; жінки (N): 14.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Звіт про дослідження був зосереджений на безпеці, тому повна оцінка ефективності не була включена.</p> <p>Час, що минув від надходження пацієнта до палати післяопераційного спостереження до моменту визнання пацієнта придатним до виписки та до моменту, коли пацієнта виписали з палати післяопераційного спостереження, був порівнянним між двома групами лікування.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У 12/26 пацієнтів [46 %], які отримували десфлуран, та 14/26 пацієнтів [54 %], які отримували ізофлуран, під час дослідження виникло щонайменше 1 небажане явище. Найчастіше повідомлюваними небажаними явищами за терміном переважного використання були нудота (10 [38 %] пацієнтів, десфлуран; 11 [42 %] пацієнтів, ізофлуран) та блювання (3 [12 %] пацієнтів, десфлуран; 8 [31 %] пацієнтів, ізофлуран). Виникнення цих небажаних явищ може бути спричинене післяопераційними знеболювальними препаратами, які застосовували у палаті післяопераційного спостереження.</p> <p>Небажані явища з боку серцево-судинної системи були нечастими та включали два епізоди брадикардії у 1 пацієнта у групі десфлурану та 1 епізод артеріальної гіпертензії та тахікардії у 1 пацієнта у групі ізофлурану у післяопераційному періоді. Жоден пацієнт не помер у дослідженні.</p>



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

22. Висновок (заклучення)

При порівнянні небажаних явищ у групі лікування ізофлураном спостерігали вищий % пацієнтів, які повідомляли про небажані явища, та більшу кількість зареєстрованих небажаних явищ порівняно з пацієнтами групи лікування десфлураном. Ці відмінності не вважалися клінічно значущими. Усі аномальні лабораторні показники були пов'язані з хірургічним стресом, регідратацією в/в рідинами або крововтратою та не були клінічно значущими.

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
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІМАУРС 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 38

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 During General Anesthesia in Elderly Patients I-653-11B
6. Phase of clinical research	Phase III
7. Time frame of clinical research	7 Mar 1990 – 19 Nov 1991
8. Countries where the clinical research was conducted	Italy
9. The number of persons under investigation:	Planned: 60 subjects (desflurane: 30 subjects; isoflurane: 30 subjects) Randomized: 60 subjects (desflurane: 30 subjects; isoflurane: 30 subjects) Treated and analyzed: 60 subjects (desflurane: 30 subjects; isoflurane: 30 subjects)

10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To evaluate the safety and effectiveness of desflurane compared to isoflurane in subjects undergoing elective intra-abdominal, urologic, orthopedic, plastic, ear-nose-throat, or gynecologic surgery.
11. Clinical research design	Randomized, multi-center, open-label, parallel, active controlled study
12. Main inclusion criteria	Male or female subjects, ages 65 years or older, ASA status of II or III, and who were undergoing elective intra-abdominal, urologic, orthopedic, ear-nose-throat, plastic, gynecologic surgery that was projected to be of at least 60 minutes in duration.
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	<p>Anesthesia Induction: Subjects received thiopental (1-5 mg/kg IV) or thiamylal in sufficient dose to induce loss of eyelash reflex. During anesthesia induction subjects received end-tidal (6.0-18%) desflurane/100% oxygen (O₂) by mask until intubation.</p> <p>Anesthesia Maintenance: Following induction, subjects were maintained with 50-60% N₂O/50-40% O₂/end-tidal concentration 3.0% desflurane. 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.</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 (1-5 mg/kg IV) or thiamylal in sufficient dose to induce loss of eyelash reflex. During anesthesia induction subjects received end-tidal (1.0-3%) isoflurane/100% O₂ by mask until intubation.</p> <p>Anesthesia Maintenance: Following induction, subjects were maintained with 50-60% N₂O/50-40% O₂/end-tidal concentration 0.5% isoflurane. End-tidal concentrations were measured and reductions or increases of isoflurane were administered in accordance with the protocol for maintenance of anesthesia, and</p>

15. Concomitant therapy	<p>increases/decreases in blood pressure or heart rate. Isoflurane is a nonflammable liquid administered via vaporizer.</p> <p>All medications that are to be used during anesthesia are listed under study procedures. No other medications can be substituted for those listed. 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.</p>
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 were summarized. Duration of exposure to inhalation agents was also summarized.</p> <p>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, peak, and at end of anesthesia], 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, duration from recovery room arrival to subject fitness for discharge, and requirement for post-operative narcotics). Intra-operative recall was also assessed.</p>

Hemodynamic and respiratory parameters were summarized during pre-induction, induction, and post-incision study phases. The withinsubject 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 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 (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.)

Mean age (all subjects) = 70.2 years in the desflurane group and 72.0 years in the isoflurane group. All subjects in both treatment groups were Caucasian and most subjects were male (21 [70%] subjects, desflurane; 24 [80%] subjects, isoflurane). Most subjects had ASA scores of II (22 [73.3%] subjects, desflurane; 24 [80%] subjects, isoflurane).

20. Efficiency results

In the desflurane group, mean SBP decreased from 153.6 mmHg at baseline to 140.8 mmHg at induction (average), which was a mean of 7.5% below baseline. At post-incision (average), values decreased to a mean of 140.2 mmHg (mean of 7.9% below baseline). In the isoflurane group, mean SBP decreased from 150.7 mmHg at baseline to 135.9 mmHg at induction (average), which was a mean of 8.1% below baseline. At post-

incision (average), values increased to a mean of 138.0 mmHg (mean of 6.8% below baseline).

In the desflurane group, mean DBP decreased from 92.5 mmHg at baseline to 87.9 mmHg at induction (average), which was a mean of 4.1% below baseline. At post-incision (average), values decreased to a mean of 82.8 mmHg (mean of 9.8% below baseline). In the isoflurane group, mean DBP decreased from 86.0 mmHg at baseline to 84.3 mmHg at induction (average), which was a mean of 0.2% below baseline. At post-incision (average), values decreased to a mean of 83.4 mmHg (mean of 1.1% below baseline).

In the desflurane group, mean HR decreased from 75.7 bpm at baseline to 74.4 bpm at induction (average), which was 0.3% below baseline. At post-incision (average), values decreased to a mean of 71.0 bpm (4.6% below baseline). In the isoflurane group, mean HR decreased from 71.6 bpm at baseline to 70.2 bpm at induction (average), which was 0.4% below baseline. At post-incision (average), values decreased to a mean of 68.1 bpm (3.0% below baseline).

In the desflurane group, mean O₂ saturation increased from 97.8% at baseline to 99.0% at induction (average). At post-incision (average), values increased to a mean of 99.2%. In the isoflurane group, mean O₂ saturation increased from 97.6% at baseline to 99.0% at induction (average). At post-incision (average), values decreased to a mean of 98.8%.

In the desflurane group, mean body temperature decreased from 36.71°C at baseline to 36.56°C at induction (average), which was 0.40% below baseline. At post-incision (average), values decreased to a mean of 36.15°C (1.52% below baseline). In the isoflurane group, mean body temperature decreased from 36.42°C at baseline to 36.32°C at induction (average), which was 0.26% below baseline. At post-incision (average), values decreased to a mean of 35.97°C (1.22% below baseline).

The mean end-tidal CO₂ was 32.72% and 32.02% for the desflurane and isoflurane groups, respectively, at induction (average). The mean end-tidal CO₂ was 32.53% and 31.53% for the desflurane and isoflurane groups, respectively, at post-incision (average). The means of the average and peak intra-operative end-tidal concentrations for the desflurane group were 2.43% and 4.13%, respectively. Means of the average and peak intra-operative end-tidal concentrations for the isoflurane group were 0.60% and 1.05%, respectively. The concentration during the last 15 minutes of anesthesia was 1.96% for the desflurane group and 0.42% for the isoflurane group. A total of 19 (63.3%) subjects in the desflurane group and 11 (33.7%) subjects in the isoflurane group received fentanyl intra-operatively for maintenance of anesthesia and increases in BP or HR.

21. Safety results

A total of 61.6% of subjects (21 [70%] subjects, desflurane; 16 [53.3%] subjects, isoflurane) experienced at least 1 AE during the study. The most frequently reported AEs by preferred term were hypertension (12 [40%] subjects, desflurane; 6 [20%] subjects, isoflurane), bradycardia (9 [30%] subjects, desflurane; 8 [26.7%] subjects, isoflurane), nausea (4 [13%] subjects, desflurane; 3 [10%] subjects, isoflurane), and hypotension (3 [10%] subjects, desflurane; 4 [13%] subjects, isoflurane). Five subjects (16.7%, desflurane) experienced at least 1 severe AE. The most frequently reported severe AEs by preferred term included hypertension (3 subjects) and bradycardia and hypotension (2 subjects for each preferred term). All events were considered by the investigator to be probably/possibly related to study drug with the exception of 2 events of hypertension that were considered to be remotely related to study drug. All subjects were reported to have recovered from the events. One subject (desflurane) experienced the AEs of bradycardia, abnormal ECG, and hypotension that led to study discontinuation. All events were considered by the investigator to be possibly related to study drug and the subject recovered from

the all of the events. 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 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 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 № 38

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 ізофлурану під час загальної анестезії у пацієнтів літнього віку I-653-11В			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III			
7. Період проведення клінічного випробування	3 07 березня 1990 р. по 19 листопада 1991 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Італія			
9. Кількість досліджуваних	<p>Запланована: 60 пацієнтів (десфлуран: 30 пацієнтів; ізофлуран: 30 пацієнтів).</p> <p>Рандомізували: 60 пацієнтів (десфлуран: 30 пацієнтів; ізофлуран: 30 пацієнтів).</p> <p>Отримували лікування та проаналізовані: 60 пацієнтів (десфлуран: 30 пацієнтів; ізофлуран: 30 пацієнтів).</p>			



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

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку та ефективність десфлурану порівняно з ізофлураном у пацієнтів, яким виконують планові внутрішньочеревні, урологічні, ортопедичні, пластичні, отоларингологічні або гінекологічні оперативні втручання.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, багатоцентрове, відкрите, паралельне, активно контрольоване дослідження
12. Основні критерії включення	Чоловіки або жінки, віком від 65 років, зі статусом за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) II або III, яким виконують планове внутрішньочеревне, урологічне, ортопедичне, отоларингологічне, пластичне або гінекологічне оперативне втручання, що, за прогнозами, має тривати не менше 60 хвилин.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Індукція анестезії: Пацієнти отримували тіопентал (1–5 мг/кг в/в) або тіамілал у дозі, достатній, щоб спричинити втрату війкового рефлексу. Під час індукції анестезії пацієнти отримували десфлуран (концентрація наприкінці видиху 6,0–18 %) /100 % кисень (O₂) через маску до інтубації.</p> <p>Підтримання анестезії: Після індукції для підтримання анестезії: 50–60 % N₂O/50–40 % O₂/десфлуран (концентрація наприкінці видиху 3,0 %). Вимірювання концентрації наприкінці видиху, зменшення або збільшення дози десфлурану відповідно до протоколу підтримання анестезії та за підвищенням/зниженням артеріального тиску або частоти серцевих скорочень. Десфлуран – це незаймиста рідина, яку застосовують із використанням випарника.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Індукція анестезії: Пацієнти отримували тіопентал (1–5 мг/кг в/в) або тіамілал у дозі, достатній, щоб спричинити втрату війкового рефлексу. Під час індукції анестезії пацієнти отримували ізофлуран (концентрація наприкінці видиху 1,0–3 %) /100 % кисень (O₂) через маску до інтубації.</p> <p>Підтримання анестезії: Після індукції для підтримання анестезії: 50–60 % N₂O/50–40 % O₂/ізофлуран (концентрація</p>



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

	<p>наприкінці видиху 0,5 %). Вимірювання концентрації наприкінці видиху, зменшення або збільшення дози ізофлурану відповідно до протоколу підтримання анестезії та за підвищенням/зниженням артеріального тиску або частоти серцевих скорочень. Ізофлуран – це незаймиста рідина, яку застосовують із використанням випарника.</p>
15. Супутня терапія	<p>Всі лікарські засоби, які повинні використовуватися під час анестезії, перелічені у процедурах дослідження. Жоден з інших лікарських засобів не може бути використаний для заміни перелічених. Не було жодних обмежень щодо застосування інших періопераційних або післяопераційних лікарських засобів. Усі супутні лікарські засоби, які застосовували, записували в індивідуальну реєстраційну форму.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Показники підтримання анестезії, гемодинаміки, пробудження та відновлення.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Небажані явища, респіраторні та лабораторні показники.</p>
18. Статистичні методи	<p>Демографічні дані, включаючи вік, расу, стать, статус АТА, зріст і масу тіла, підсумовували. Також підсумовували тривалість експозиції інгаляційними агентами.</p> <p>Ефективність: В оцінку ефективності були включені всі проліковані пацієнти. Значущі параметри, пов'язані з ефективністю, були зведені у таблиці та узагальнені без проведення статистичних тестів. Кінцеві точки ефективності включали оцінку реакції пацієнта на інгаляційні засоби під час операції та пробудження пацієнта після анестезії. Показники описової статистики розраховували для гемодинамічних і респіраторних параметрів (діастолічний і систолічний артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, сатурація киснем [SaO₂], концентрація наприкінці видиху інгаляційного кислого газу (CO₂) і температура); інтраопераційні зміни (концентрації наприкінці видиху [середні, максимальні</p>



**ПЕРЕВІРАНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.**

та у кінці анестезії], застосування фентанілу та параметри пробудження після анестезії (час від припинення застосування інгаляційного засобу до відкриття пацієнтом очей та до здатності пацієнта відповідати на команди, наприклад «стисніть мій палець», «назвіть своє ім'я та дату народження»), час від надходження до плати післяопераційного спостереження до визнання пацієнта придатним до виписки та потреба у наркотичних засобах у післяопераційний період). Також оцінювали пробудження під час оперативного втручання. Гемодинамічні та респіраторні параметри узагальнювали для фаз дослідження: передіндукційна, індукційна та після розрізу. Середнє, максимальне та мінімальне значення в межах пацієнта під час фаз індукції та після розрізу узагальнювали за групою лікування з використанням статистичних даних (наприклад, середнього значення, СВ, процентилів, мінімуму та максимуму). Дані про часові проміжки підсумовували з використанням медіани, середнього значення, СВ, мінімуму та максимуму. Кількість та відсоток використовували для узагальнення дихотомічних змінних (наприклад, пацієнти, які потребують застосування фентанілу).

Безпека: Небажані явища кодували за допомогою Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA). Всі пацієнти, які отримували лікування, були включені в оцінку безпеки. Наведено загальний підсумок щодо пацієнтів, у яких виникли небажані явища. Небажані явища також розподіляли за категоріями: тяжкі небажані явища; небажані явища, які були принаймні віддалено пов'язані з досліджуваним препаратом; небажані явища, що призвели до припинення участі у дослідженні; та небажані явища, що призвели до смерті. Усі зареєстровані небажані явища були узагальнені за класом системи органів (КСО), терміном переважного використання та групою лікування. Зведені дані включали кількість та відсоток пацієнтів, які повідомили про подію. Усі небажані явища були перелічені, а для значущих небажані



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

	<p>явищ (наприклад, тяжкі або такі, що призвели до припинення участі у дослідженні та/або госпіталізації) були створені окремі переліки.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Середній вік (усі пацієнти) = 70,2 року в групі десфлурану та 72,0 року в групі ізофлурану. Всі пацієнти в обох групах лікування були європеоїдної раси та більшість з них були чоловіками (21 [70 %] пацієнтів, десфлуран; 24 [80 %] пацієнтів, ізофлуран). Більшість пацієнтів мали II ступінь за шкалою АТА (22 [73,2 %] пацієнтів, десфлуран; 24 [80 %] пацієнтів, ізофлуран).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>У групі десфлурану середній систолічний АТ знизився з 153,6 мм рт.ст. на початку дослідження до 140,8 мм рт.ст. під час індукції (у середньому), що було на 7,5 % нижче початкового рівня. Після розрізу (в середньому) показники зросли до 140,2 мм рт.ст. (на 7,9 % нижче початкового рівня). У групі ізофлурану середній систолічний АТ знизився зі 150,7 мм рт.ст. на початку дослідження до 135,9 мм рт.ст. під час індукції (у середньому), що було на 8,1 % нижче початкового рівня. Після розрізу цей показник збільшився до 138,0 мм рт.ст. (у середньому на 6,8 % нижче початкового рівня).</p> <p>У групі десфлурану середній діастолічний АТ знизився з 92,5 мм рт.ст. на початку дослідження до 87,9 мм рт.ст. під час індукції (у середньому), що було на 4,1 % нижче початкового рівня. Після розрізу значення зменшилися до 82,8 мм рт.ст. (у середньому на 9,8 % нижче початкового рівня). У групі ізофлурану середній діастолічний АТ знизився з 86,0 мм рт.ст. на початку дослідження до 84,3 мм рт.ст. під час індукції (у середньому), що було на 0,2 % нижче початкового рівня. Після розрізу значення зменшилися до 83,4 мм рт.ст. (у середньому на 1,1 % нижче початкового рівня).</p> <p>У групі десфлурану середня ЧСС знизилася із 75,7 уд/хв на початку дослідження до 74,4 уд/хв під час індукції, що було у середньому на 0,5 % нижче початкового рівня. Після розрізу</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
З ПРАКТИЧНОГО
КОМП'ЮТЕРНОГО
ДОСТУПНОСТІ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІАЧУВ
КІНАУРІС Н.В.**

показники знизилися до 71,0 уд/хв (на 4,6 % нижче початкового рівня). У групі ізофлурану середня ЧСС знизилася із 71,6 уд/хв на початку дослідження до 70,2 уд/хв під час індукції, що було у середньому на 0,4 % нижче початкового рівня. Після розрізу значення зменшилися до 68,1 уд/хв (у середньому на 3,0 % нижче початкового рівня).

У групі десфлурану середнє значення сатурації O_2 зросло з 97,8 % на початковому етапі до 99,0 % під час індукції. Після розрізу значення зросли у середньому до 99,2 %. У групі ізофлурану середнє значення сатурації O_2 зросло з 97,6 % на початку дослідження до 99,0 % під час індукції. Після розрізу значення зменшилися у середньому до 98,8 %.

У групі десфлурану середня температура тіла знизилася з 36,71 °C на початку дослідження до 36,56 °C під час індукції, що у середньому було на 0,40 % нижче початкового рівня. Після розрізу середні значення зменшилися до 36,15 °C (на 1,52 % нижче початкового рівня). У групі ізофлурану середня температура тіла знизилася з 36,42 °C на початку дослідження до 36,32 °C під час індукції, що у середньому на 0,26 % нижче початкового рівня. Після розрізу середні значення знизилася до 35,97°C (на 1,22 % нижче початкового рівня).

У групі десфлурану середня концентрація CO_2 наприкінці видиху знизилася з 4,75 % під час індукції до 4,69 % після розрізу). У групі ізофлурану середня концентрація CO_2 наприкінці видиху знизилася з 5,21 % під час індукції до 4,63 % після розрізу.

Середня концентрація CO_2 наприкінці видиху становила 32,72 % та 32,02 % для груп десфлурану та ізофлурану відповідно під час індукції (середнє значення) та 32,53 % і 31,53 % для груп десфлурану та ізофлурану відповідно після розрізу (середнє значення). Середні та

максимальні інтраопераційні концентрації наприкінці видиху для групи десфлурану становили 2,43 % та 4,15 % відповідно. Середні та максимальні інтраопераційні



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРС Н.В.

	<p>концентрації наприкінці видиху для групи ізофлурану становили 0,60 % та 1,05 % відповідно. Концентрація протягом останніх 15 хвилин анестезії становила 1,96 % для групи десфлурану і 0,42 % для групи ізофлурану. Загалом 19 (63,3 %) пацієнтів у групі десфлурану та 11 (33,7 %) пацієнтів у групі ізофлурану отримували фентаніл інтраопераційно для підтримання анестезії та у зв'язку з підвищенням АТ або ЧСС.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Загалом у 61,6 % пацієнтів (21 [70 %] пацієнтів, десфлуран; 16 [53,3 %] пацієнтів, ізофлуран) виникло щонайменше 1 небажане явище під час дослідження. Найчастіше повідомлюваними небажаними явищами за термінами переважного використання були артеріальна гіпертензія (12 [40 %] пацієнтів, десфлуран; 6 [20 %] пацієнтів, ізофлуран), брадикардія (9 [30 %] пацієнтів, десфлуран; 8 [26,7 %] пацієнтів, ізофлуран), нудота (4 [13 %] пацієнтів, десфлуран; 3 [10 %] пацієнтів, ізофлуран) та артеріальна гіпотензія (3 [10 %] пацієнтів, десфлуран; 4 [13 %] пацієнтів, ізофлуран). У п'яти пацієнтів (16,7 %, десфлуран) виникло щонайменше 1 тяжке небажане явище. Найчастіше повідомляли про такі тяжкі небажані явища, як артеріальна гіпертензія (3 пацієнти) та брадикардія й артеріальна гіпотензія (по 2 пацієнти для кожного терміну переважного використання). Дослідник вважав, що всі події були ймовірно/можливо пов'язані з досліджуваним препаратом, за винятком 2 випадків артеріальної гіпертензії, які вважалися віддалено пов'язаними із застосуванням досліджуваного лікарського засобу. Повідомляли, що всі пацієнти одужали після небажаних явищ. У одного пацієнта (десфлуран) виникли такі небажані явища, як брадикардія, аномалії на ЕКГ та артеріальна гіпотензія, що призвело до припинення участі у дослідженні. Дослідник вважав, що всі ці явища можуть бути пов'язані із застосуванням досліджуваного препарату. Пацієнт одужав після всіх подій. Жоден учасник дослідження не помер.</p>



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

22. Висновок (заключення)

Дані про ефективність відповідали сучасному оцінюванню ефективності десфлурану.

Лікування десфлураном було безпечним і добре переносилося пацієнтами літнього віку, яким виконували планове внутрішньочеревне, урологічне, ортопедичне, отоларингологічне, пластичне або гінекологічне хірургічне втручання. Дані з безпеки, отримані у цьому дослідженні, відповідають поточній оцінці з безпеки для десфлурану та не виявили жодних нових сигналів або закономірностей щодо безпеки.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

_____ (підпис)

_____ (П. І. Б.)



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІАЧУЮ
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 39

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 During General Anesthesia in Elderly Patients I-653-11C
6. Phase of clinical research	Phase III
7. Time frame of clinical research	6 Nov 1990 – 30 Jan 1993
8. Countries where the clinical research was conducted	United Kingdom
9. The number of persons under investigation:	Planned: 20 subjects (desflurane: 10 subjects; isoflurane: 10 subjects) Randomized: 20 subjects (desflurane: 10 subjects; isoflurane: 10 subjects) Treated and Analyzed: 20 subjects (desflurane: 10 subjects; isoflurane: 10 subjects)

10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To evaluate the safety and effectiveness of desflurane compared to isoflurane in subjects undergoing elective intra-abdominal, urologic, orthopedic, plastic, ear-nose-throat, or gynecologic surgery.
11. Clinical research design	Randomized, single-center, open-label, parallel, active controlled study.
12. Main inclusion criteria	Male or female subjects, ages 65 years or older, ASA status of II or III, and who were undergoing elective intra-abdominal, urologic, orthopedic, ear-nose-throat, plastic, gynecologic surgery that was projected to be of at least 60 minutes in duration.
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	<p>Anesthesia Induction: Subjects received thiopental (1-5 mg/kg IV) or thiamylal in sufficient dose to induce loss of eyelash reflex. During anesthesia induction subjects received end-tidal (6.0-18%) desflurane/100% Oxygen (O₂) by mask until intubation.</p> <p>Anesthesia Maintenance: Following induction, subjects were maintained with 50-60% N₂O/50-40% O₂/end-tidal concentration 3.0% desflurane. 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.</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 (1-5 mg/kg IV) or thiamylal in sufficient dose to induce loss of eyelash reflex. During anesthesia induction subjects received end-tidal (6.0-18%) desflurane/100% Oxygen (O₂) by mask until intubation.</p> <p>Anesthesia Maintenance: Following induction, subjects were maintained with 50-60% N₂O/50-40% O₂/end-tidal concentration 0.5% isoflurane. End-tidal concentrations were measured and reductions or increases of isoflurane were administered in accordance with the protocol for</p>

	<p>maintenance of anesthesia, and increases/decreases in blood pressure or heart rate.</p> <p>Isoflurane is a nonflammable liquid administered via vaporizer</p>
15. Concomitant therapy	<p>All medications that are to be used during anesthesia are listed under study procedures. No other medications can be substituted for those listed. There are not restrictions on other perioperative or post-operative medications. All concomitant medications given will be recorded on the appropriate case report form.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p>Anesthesia maintenance, hemodynamics, emergence, and recovery variables</p>
17. Safety assessment criteria	<p>Adverse events (AEs), respiratory, and laboratory parameters</p>
18. Statistical methods	<p>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: 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], heart rate, oxygen saturation [SaO₂], end-tidal carbon dioxide (CO₂), and temperature); 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), duration from recovery room arrival to subject fitness for discharge. Intra-operative recall was also</p>

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., 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 (AE) 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 (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.)

Mean age = 77.0 years in the desflurane group and 73.7 years in the isoflurane group. All subjects in both treatment groups were Caucasian and most subjects were male (6 [60%] subjects, desflurane; 6 [60%] subjects, isoflurane). Most subjects had ASA scores of II (10 [100%] subjects, desflurane; 7 [70%] subjects, isoflurane).

20. Efficiency results

In the desflurane group mean SBP decreased from 152.2 mmHg at baseline to 112.6 mmHg at induction (average), which was a mean of 25.7% below baseline. At post-incision (average), values increased to a mean of 130.4 mmHg (mean of 13.7% below baseline). In the isoflurane group, mean SBP decreased from 147.9 mmHg at baseline to 119.0 mmHg at induction (average), which was a mean of 18.9% below baseline. At

post-incision (average), value increased to a mean of 136.5 mmHg (mean of 6.9% below baseline).

In the desflurane group, mean DBP decreased from 86.9 mmHg at baseline to 66.7 mmHg at induction (average), which was a mean of 23.3% below baseline. At post-incision (average) values increased to a mean of 78.5 mmHg (mean of 9.4% below baseline). In the isoflurane group, mean DBP decreased from 87.5 mmHg at baseline to 74.1 mmHg at induction (average), which was a mean of 15.4% below baseline. At post-incision (average), values increased to a mean of 84.4 mmHg (mean of 3.4% below baseline).

In the desflurane group, mean HR decreased from 76.1 beats/minute (bpm) at baseline to 67.1 bpm at induction (average) which was a mean of 11.4% below baseline. At post-incision (average), values increased to a mean of 72.6 bpm (mean of 4.3% below baseline). In the isoflurane group, mean HR decreased from 77.8 bpm at baseline to 67.7 bpm at induction (average), which was a mean of 12.5% below baseline. At post-incision (average), values increased to a mean of 69.7 bpm (mean of 9.8% below baseline).

In the desflurane group, mean O₂ saturation increased from 96.8% at baseline to 97.7% at induction (average). At post-incision (average), values increased to a mean of 97.5%. In the isoflurane group, mean O₂ saturation increased from 96.4% at baseline to 98.6% at induction (average). At post-incision (average), values increased to a mean of 97.5%.

In the desflurane group, mean body temperature decreased from 35.10°C at baseline to 34.88 °C at induction (average), which was a mean of 0.80% above baseline). At post-incision (average), values increased to a mean of 34.97°C (mean of 0.53% below baseline). In the isoflurane group, mean body temperature increased from 34.15°C at baseline to 34.84°C at induction (average), which was a mean of 1.93% above baseline. At post-incision (average), values increased to a mean of 35.04°C (mean of 1.85% above

baseline).

In the desflurane group, mean end-tidal CO₂ decreased from 4.75% at induction (average) to 4.69% at post-incision (average). In the isoflurane group, mean end-tidal CO₂ decreased from 5.21% at induction (average) to 4.63% at post-incision (average).

The means of the average and peak intra-operative end-tidal concentrations for the desflurane group were 3.06% and 4.56%, respectively. Means of the average and peak intra-operative end-tidal concentrations for the isoflurane group were 0.44% and 0.59%, respectively.

The concentration during the last 15 minutes of anesthesia was 3.17% for the desflurane group and 0.41% for the isoflurane groups. A total of 5 (50%) subjects in the desflurane group and 7 (70%) 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 5.0 minutes in the desflurane group and 6.0 minutes in the isoflurane group. The median duration from cessation of inhalation agent to being able to squeeze fingers was 5.0 minutes in the desflurane group and 8.0 minutes in the isoflurane group. The median duration from cessation of inhalation agent to being able to state their name was 7.0 minutes in the desflurane group and 9.0 minutes in the isoflurane group. The median duration from cessation of inhalation agent to being able to state their birth date was 7.0 minutes in the desflurane group and 9.0 minutes in the isoflurane group. The median duration from recovery room arrival to subject fitness for discharge was 61.5 minutes in desflurane group and 49.5 minutes in the isoflurane group. A total of 9 (100%) subjects in the desflurane group and 8 (88.9%) subjects in the isoflurane group received post-operative narcotics. No subject in either treatment group had intra-operative recall.

21. Safety results

A total of 55% of subjects (6 [60%] subjects, desflurane; 5 [50%] subjects, isoflurane) experienced at least 1 AE during the study.

The most frequently reported AEs by preferred term were bradycardia (5 [50%] subjects, desflurane; 2 [20%] subjects, isoflurane) and hypotension (3 [30%] subjects, desflurane; no subject, isoflurane).

Two subjects (1 subject, desflurane; 1 subject, isoflurane) experienced a severe AE. Both subjects experienced the severe AE of hemorrhage. One event (desflurane) was considered by the investigator to be remotely related to study drug and the other event (isoflurane) was considered by the investigator to be possibly related to study drug. Both subjects recovered from the event of hemorrhage.

One subject (desflurane) experienced the AE of hemorrhage that led to discontinuation of study drug. The event of hemorrhage was considered by the investigator to be remotely related to study drug and the subject recovered from the event.

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 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 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 № 39

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	Порівняння анестезіологічних ефектів десфлурану та ізофлурану під час загальної анестезії у пацієнтів літнього віку I-653-11C			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III			
7. Період проведення клінічного випробування	3 06 листопада 1990 р. по 30 січня 1993 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Велика Британія			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 20 пацієнтів (десфлуран: 10 пацієнтів; ізофлуран: 10 пацієнтів). Рандомізували: 20 пацієнтів (десфлуран: 10 пацієнтів; ізофлуран: 10 пацієнтів). Отримували лікування та проаналізовані: 20 пацієнтів (десфлуран: 10 пацієнтів; ізофлуран: 10 пацієнтів).			



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

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку та ефективність десфлурану порівняно з ізофлураном у пацієнтів, яким виконують планові внутрішньочеревні, урологічні, ортопедичні, пластичні, отоларингологічні або гінекологічні оперативні втручання.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, одноцентрове, відкрите, паралельне, активно контрольоване дослідження
12. Основні критерії включення	Чоловіки або жінки, віком від 65 років, зі статусом за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) II або III, яким виконують планове внутрішньочеревне, урологічне, ортопедичне, отоларингологічне, пластичне або гінекологічне оперативне втручання, що, за прогнозами, має тривати не менше 60 хвилин.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Індукція анестезії: Пацієнти отримували тіопентал (1–5 мг/кг в/в) або тіамітал у дозі, достатній, щоб спричинити втрату війкового рефлексу. Під час індукції анестезії пацієнти отримували десфлуран (концентрація наприкінці видиху 6,0–18 %) /100 % кисень (O₂) через маску до інтубації.</p> <p>Підтримання анестезії: Після індукції для підтримання анестезії: 50–60 % N₂O/50–40 % O₂/десфлуран (концентрація наприкінці видиху 3,0 %). Вимірювання концентрації наприкінці видиху, зменшення або збільшення дози десфлурану відповідно до протоколу підтримання анестезії та за підвищенням/зниженням артеріального тиску або частоти серцевих скорочень.</p> <p>Десфлуран – це незаймиста рідина, яку застосовують із використанням випарника.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Індукція анестезії: Пацієнти отримували тіопентал (1–5 мг/кг в/в) або тіамітал у дозі, достатній, щоб спричинити втрату війкового рефлексу. Під час індукції анестезії пацієнти отримували десфлуран (концентрація наприкінці видиху 6,0–18 %) /100 % кисень (O₂) через маску до інтубації.</p> <p>Підтримання анестезії: Після індукції для підтримання анестезії: 50–60 % N₂O/50–40 % O₂/ізофлуран (концентрація наприкінці видиху 3,0 %).</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГЛЯНОМ З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.**

	<p>наприкінці видиху 0,5 %). Вимірювання концентрації наприкінці видиху, зменшення або збільшення дози ізофлурану відповідно до протоколу підтримання анестезії та за підвищенням/зниженням артеріального тиску або частоти серцевих скорочень. Ізофлуран – це незаймиста рідина, яку застосовують із використанням випарника.</p>
15. Супутня терапія	<p>Всі лікарські засоби, які повинні використовуватися під час анестезії, перелічені у процедурах дослідження. Жоден з інших лікарських засобів не може бути використаний для заміни перелічених. Не було жодних обмежень щодо застосування інших періопераційних або післяопераційних лікарських засобів. Усі супутні лікарські засоби, які застосовували, записували в індивідуальну реєстраційну форму.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Показники підтримання анестезії, гемодинаміки, пробудження та відновлення.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Небажані явища, респіраторні та лабораторні показники.</p>
18. Статистичні методи	<p>Демографічні дані, включаючи вік, расу, стать, статус АТА, зріст і масу тіла, підсумовували. Також підсумовували тривалість експозиції інгаляційними агентами.</p> <p>Ефективність: В оцінку ефективності були включені всі проліковані пацієнти. Значущі параметри, пов'язані з ефективністю, були зведені у таблиці та узагальнені без проведення статистичних тестів. Кінцеві точки ефективності включали оцінку реакції пацієнта на інгаляційні засоби під час операції та пробудження пацієнта після анестезії. Показники описової статистики розраховували для гемодинамічних і респіраторних параметрів (діастолічний і систолічний артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, сатурація киснем [SaO₂], концентрація наприкінці видиху вуглекислого газу (CO₂) і температура); інтраопераційні змінні (концентрації наприкінці видиху [серцевий ритм та максимальні], застосування ферментів</p>



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

пацієнти, які потребували застосування наркотичних засобів у післяопераційний період) і параметри пробудження після анестезії (тривалість від припинення застосування інгаляційного засобу до відкриття пацієнтом очей та до здатності пацієнта відповідати на команди, наприклад «стисніть мій палець», «назвіть своє ім'я та дату народження»), час від надходження до плати післяопераційного спостереження до визнання пацієнта придатним до виписки. Також оцінювали пробудження під час оперативного втручання. Гемодинамічні та респіраторні параметри узагальнювали для фаз дослідження: передіндукційна, індукційна та після розрізу. Середнє, максимальне та мінімальне значення в межах пацієнта під час фаз індукції та після розрізу узагальнювали за групою лікування з використанням статистичних даних (наприклад, середнього значення, СВ, процентилів, мінімуму та максимуму). Дані про часові проміжки підсумовували з використанням медіани, середнього значення, СВ, мінімуму та максимуму. Кількість та відсоток використовували для узагальнення дихотомічних змінних (наприклад, пацієнти, які потребують застосування фентанілу).

Безпека: Небажані явища кодували за допомогою Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA). Всі пацієнти, які отримували лікування, були включені в оцінку безпеки. Наведено загальний підсумок щодо пацієнтів, у яких виникли небажані явища. Небажані явища також розподіляли за категоріями: тяжкі небажані явища; небажані явища, які були принаймні віддалено пов'язані з досліджуваним препаратом; небажані явища, що призвели до припинення участі у дослідженні; та небажані явища, що призвели до смерті. Усі зареєстровані небажані явища були узагальнені за класом системи органів (КСО), терміном переважного використання та групою лікування. Зведені дані включали кількість та відсоток пацієнтів, які повідомили про

нещодавно. Усі небажані явища були перелічені, а для значущих небажаних явищ (наприклад, тяжкі або такі, що призвели до припинення участі у



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗІ ІЛЮСТРАЦІЄЮ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРС Н.В.

	дослідженні та/або госпіталізації) були створені окремі переліки.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Середній вік = 77,0 року в групі десфлурану та 73,7 року в групі ізофлурану. Всі пацієнти в обох групах лікування були європеїдної раси та більшість з них були чоловіками (6 [60 %] пацієнтів, десфлуран; 6 [60 %] пацієнтів, ізофлуран). Більшість пацієнтів мали II ступінь за шкалою АТА (10 [100 %] пацієнтів, десфлуран; 7 [70 %] пацієнтів, ізофлуран).
20. Результати ефективності	<p>У групі десфлурану середній систолічний АТ знизився з 152,2 мм рт.ст. на початку дослідження до 112,6 мм рт.ст. під час індукції (у середньому), що було на 25,7 % нижче початкового рівня. Після розрізу (в середньому) показники зросли до 130,4 мм рт.ст. (на 13,7 % нижче початкового рівня). У групі ізофлурану середній систолічний АТ знизився з 147,9 мм рт.ст. на початку дослідження до 119,0 мм рт.ст. під час індукції (у середньому), що було на 18,9 % нижче початкового рівня. Після розрізу цей показник збільшився до 136,5 мм рт.ст. (у середньому на 6,9 % нижче початкового рівня).</p> <p>У групі десфлурану середній діастолічний АТ знизився з 86,9 мм рт.ст. на початку дослідження до 66,7 мм рт.ст. під час індукції (у середньому), що було на 23,3 % нижче початкового рівня. Після розрізу значення зросло до 78,5 мм рт.ст. (у середньому на 9,4 % нижче початкового рівня). У групі ізофлурану середній діастолічний АТ знизився з 87,5 мм рт.ст. на початку дослідження до 74,1 мм рт.ст. під час індукції (у середньому), що було на 15,4 % нижче початкового рівня. Після розрізу значення зросло до 84,4 мм рт.ст. (у середньому на 3,4 % нижче початкового рівня).</p> <p>У групі десфлурану середня ЧСС знизилася із 76,1 уд/хв на початку дослідження до 67,1 уд/хв під час індукції, що було у середньому на 11,4 % нижче початкового рівня. Після розрізу показники зросли до 72,6 уд/хв (у середньому на 4,3 % нижче початкового рівня). У групі ізофлурану середня ЧСС знизилася з 76,1 уд/хв на початку дослідження до 67,1 уд/хв під час індукції, що було у середньому на 11,4 % нижче початкового рівня. Після розрізу показники зросли до 72,6 уд/хв (у середньому на 4,3 % нижче початкового рівня).</p>



**Переклад зроблено
власною редакцією
ДОВІРИВНОСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.**

знизилися з 77,8 уд/хв на початку дослідження до 67,7 уд/хв під час індукції, що було у середньому на 12,5 % нижче початкового рівня. Після розрізу значення збільшилися до 69,7 уд/хв (у середньому на 9,8 % нижче початкового рівня).

У групі десфлурану середнє значення сатурації O_2 зросло з 96,8 % на початковому етапі до 97,7 % під час індукції. Після розрізу значення зросли у середньому до 97,5 %. У групі ізофлурану середнє значення сатурації O_2 зросло з 96,4 % на початку дослідження до 98,6 % під час індукції. Після розрізу значення зросли у середньому до 97,5 %.

У групі десфлурану середня температура тіла знизилися з 35,10 °C на початку дослідження до 34,88 °C під час індукції, що у середньому було на 0,80 % нижче початкового рівня. Після розрізу середні значення збільшилися до 34,97 °C (на 0,53 % нижче початкового рівня). У групі ізофлурану середня температура тіла зросла з 34,15 °C на початку дослідження до 34,84 °C під час індукції, що у середньому на 1,93 % вище початкового рівня. Після розрізу середні значення зросли до 35,04°C (на 1,85 % вище початкового рівня).

У групі десфлурану середня концентрація CO_2 наприкінці видиху знизилися з 4,75 % під час індукції до 4,69 % після розрізу). У групі ізофлурану середня концентрація CO_2 наприкінці видиху знизилися з 5,21 % під час індукції до 4,63 % після розрізу.

Середні значення середніх та максимальних інтраопераційних концентрацій наприкінці видиху для групи десфлурану становили 3,06 % та 4,56 % відповідно. Середні значення середніх та максимальних інтраопераційних концентрацій наприкінці видиху для групи ізофлурану становили 0,44 % та 0,59 % відповідно.

Концентрація протягом останніх 15 хвилин анестезії становила 3,17 % у групі десфлурану та 0,41 % у групі ізофлурану. Загалом (50 %) пацієнтів у групі



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗА ІЛІНЬ З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІАЧУВ
КІНАУРІС Н.В.**

десфлурану та 7 (70 %) пацієнтів у групі ізофлурану отримували фентаніл інтраопераційно для підтримання анестезії та підвищення АТ або ЧСС.

Медіана часу від припинення інгаляції до розплющення очей становила 5,0 хвилин у групі десфлурану та 6,0 хвилин у групі ізофлурану. Медіана часу від припинення інгаляції до здатності стиснути пальці становила 5,0 хвилин у групі десфлурану та 8,0 хвилин у групі ізофлурану. Медіана часу від припинення інгаляції до здатності назвати своє ім'я становила 7,0 хвилин у групі десфлурану та 9,0 хвилин у групі ізофлурану. Медіана часу від припинення інгаляції до моменту, коли пацієнт зміг назвати дату свого народження, становила 7,0 хвилин у групі десфлурану та 9,0 хвилин у групі ізофлурану. Медіана часу від надходження до палати післяопераційного спостереження до визнання пацієнта придатним до виписки становила 61,5 хвилини у групі десфлурану та 49,5 хвилин у групі ізофлурану. Загалом 9 (100 %) пацієнтів у групі десфлурану та 8 (88,9 %) пацієнтів у групі ізофлурану отримували наркотичні засоби у післяопераційному періоді. У жодного пацієнта в обох групах не було пробудження під час оперативного втручання.

21. Результати безпеки

Загалом у 55 % пацієнтів (6 [60 %] пацієнтів, десфлуран; 5 [50 %] пацієнтів, ізофлуран) виникло щонайменше 1 небажане явище під час дослідження.

Найчастіше повідомляли про брадикардію (5 [50 %] пацієнтів, десфлуран; 2 [20 %] пацієнти, ізофлуран) та артеріальну гіпотензію (3 [30 %] пацієнти, десфлуран; жоден пацієнт, ізофлуран).

У двох пацієнтів (1 пацієнт, десфлуран; 1 пацієнт, ізофлуран) виникло тяжке небажане явище. В обох пацієнтів це була кровотеча. Один випадок (десфлуран) дослідник вважав віддалено пов'язаним із досліджуваним препаратом, а інший випадок (ізофлуран) дослідник вважав можливо пов'язаним із досліджуваним препаратом. Обидва пацієнти одужали після кровотечі.



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

	<p>В одного пацієнта (десфлуран) виникло небажане явище кровотеча, що призвело до відміни досліджуваного препарату. Дослідник вважав, що випадок кровотечі був віддалено пов'язаний із застосуванням досліджуваного лікарського засобу. Пацієнт одужав після цієї події.</p> <p>Жоден учасник не помер у дослідженні.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Дані про ефективність відповідали сучасному оцінюванню ефективності десфлурану.</p> <p>Лікування десфлураном було безпечним і добре переносилося пацієнтами літнього віку, яким виконували планове внутрішньочеревне, урологічне, ортопедичне, отоларингологічне, пластичне або гінекологічне хірургічне втручання. Дані з безпеки, отримані у цьому дослідженні, відповідають поточній оцінці з безпеки для десфлурану та не виявили жодних 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
ЗГІДНО 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 40

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), Maintenance and Recovery Characteristics of Desflurane (I-653) in Pediatric Patients I-653-12A IND #32,363
6. Phase of clinical research	Phase I
7. Time frame of clinical research	14 Feb 1990 – 10 July 1990
8. Countries where the clinical research was conducted	Toronto, Ontario
9. The number of persons under investigation:	Planned for enrolment: 72 subjects Completed: 81 subjects

10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To determine the minimum alveolar concentration (MAC) and the maintenance and recovery characteristics of desflurane in pediatric patients
11. Clinical research design	Open-label, non-comparative study.
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Age: Up to 12 years • Sex: Male and Female • ASA status: I or II • Patient had parent/guardian provide written informed consent after the nature of the study was fully explained.
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	<p>Treatment group: O₂/desflurane , or Air/O₂/desflurane in neonates</p> <p>Initial dose: 1.0 MAC</p> <p>Dose adjustment (increment or decrement): 0.5% of previous MAC.</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	N/A
15. Concomitant therapy	There were no restrictions on other peri-operative or post-operative medications. All concomitant medications administered were to be recorded on the case report form.
16. Efficacy evaluation criteria	Efficacy was determined by observing the somatic, sympathetic and hemodynamic responses to surgical stimulation and by determining recovery parameters.
17. Safety assessment criteria	Safety was assessed by evaluating the laboratory parameters and the incidence of adverse effects. Special attention was paid to the respiratory reflexes at induction.
18. Statistical methods	<p>Demographic data was summarized by age group. The mean, median and range of MAC were given by age group.</p> <p>Efficacy: Cardiovascular function, respiratory parameters, time from application of face mask to intubation, duration of anesthesia, time to open eyes, time to respond to command, time to judge fit for</p>

discharge, the Objective Pain-Discomfort Scale, inspired agent concentration, end-tidal agent concentration were also presented by age group.

Safety: Adverse reactions are 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 age group.

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

58 Male, 23 Female

Mean age: Neonates n=14, 0.4 months; Infant 1-6 months n=12; 2.6 months; Infant 6-12 months n=15; 8.6 months; Child 1-3 yrs n=15, 2.1 yrs; Child 3-5 yrs n=12, 3.8 yrs; Child 5-12 yrs n=12, 7.4 yrs

20. Efficiency results

All patients were maintained on desflurane for the duration of their surgical procedure and required no therapeutic intervention for the control of heart rate and blood pressure. All patients post-operatively were hemodynamically stable.

The MAC of desflurane decreased as age increased. Desflurane provided clinically, hemodynamically stable anesthesia for the duration of the surgical procedures. Patients awakened (across all age groups) at an average of 6.6 minutes to opening eyes and 12.6 minutes to respond to commands.

21. Safety results

A majority of the patients experienced breathholding, coughing, laryngospasm and secretions upon induction. None of these events required therapeutic intervention and were mainly managed by the application of positive pressure ventilation.

The most common adverse event outside of the respiratory reflexes was vomiting (17%) that was not serious in nature and can be commonly associated with surgical stress or trauma.

The majority of the patients had normal observations during the study. Potentially clinically significant changes in glucose, SGOT, and SGPT were associated with surgical stress and trauma to tissues and

were judged to be of no clinical importance by the investigator.

22. Conclusion (evaluation)

As seen with other inhalation agents, the MAC of desflurane decreased as age increased. Induction of desflurane was assessed by observing commonly associated respiratory reflexes. A majority of the patients experienced breathholding, coughing, laryngospasm and secretions upon induction. None of these events required therapeutic intervention and were mainly managed by the application of positive pressure ventilation. Desflurane provided clinically, hemodynamically stable anesthesia for the duration of the surgical procedures. Patients awakened (across all age groups) at an average of 6.6 minutes to opening eyes and 12.6 minutes to respond to commands. The most common adverse event outside of the respiratory reflexes was vomiting (17%) that was not serious in nature and can be commonly associated with surgical stress or trauma.

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 № 40

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 (МАС), характеристики підтримання та відновлення десфлурану (I-653) у педіатричних пацієнтів I-653-12A IND #32,363
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 14 лютого 1990 р. по 10 липня 1990 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Торонто, Онтаріо
9. Кількість досліджуваних	Заплановано для включення до дослідження: 72 пацієнти. Завершили дослідження: 81 пацієнт.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити мінімальну альвеолярну концентрацію (МАК) десфлурану



**ПЕРЕКЛАД ПРОВЕДЕНО
ЗГЛЯНЬ З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
Кінауріс Н.В.**

	підтримання та відновлення десфлурану у педіатричних пацієнтів
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, непорівняльне дослідження
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Вік: до 12 років. • Стать: чоловіча та жіноча. • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) I або II. • Пацієнт має опікуна/батьків, які надають письмову інформовану згоду після повного роз'яснення суті дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Група лікування: O₂/десфлуран, або повітря/O₂/десфлуран для новонароджених</p> <p>Початкова доза: 1,0 МАК</p> <p>Коригування дози (збільшення або зменшення): 0,5 % попередньої МАК.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Н/З
15. Супутня терапія	Не було жодних обмежень щодо застосування інших періопераційних або післяопераційних препаратів. Усі супутні препарати, які застосовували, записували в індивідуальну реєстраційну форму.
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність визначали шляхом спостереження за соматичними, вегетативними та гемодинамічними реакціями на хірургічну стимуляцію, а також шляхом визначення параметрів відновлення.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали за лабораторними показниками та частотою виникнення побічних ефектів. Особливу увагу приділяли дихальним рефлексам при індукції.
18. Статистичні методи	<p>Демографічні дані узагальнювали за віковими групами. Середнє значення, медіана та діапазон МАК наведені за віковими групами.</p> <p>Ефективність: Серцево-судинна функція, параметри дихання, час від накладання маски до інтубації, тривалість анестезії, час до відкривання очей, час до реакції на команду, час до визнання пацієнта</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗВЕРНЕНО
АГЕНТСТВОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУ
КІНАУРСІС Н. В.**

	<p>придатним до виписки, об'єктивна шкала болю та дискомфорту, вдихувана концентрація анестетика, концентрація анестетика наприкінці видиху також були представлені за віковими групами.</p> <p>Безпека: Побічні реакції узагальнені за ступенем тяжкості та за системами організму. Лабораторні дані порівнювалися з відповідними значеннями діапазону норми. Клінічно аномально високі та аномально низькі лабораторні показники були підсумовані за часом та за віковими групами.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>58 хлопчиків/23 дівчаток.</p> <p>Середній вік: новонароджені n=14, 0,4 місяця; немовлята 1–6 місяців n=12, 2,6 місяця; немовлята 6–12 місяців n=15, 8,6 місяця; діти 1–3 роки n=15, 2,1 року; діти 3–5 років n=12, 3,8 року; діти 5–12 років n=12, 7,4 року.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Усі пацієнти отримували підтримання анестезії десфлураном протягом усього хірургічного втручання та не потребували терапевтичного втручання для контролю частоти серцевих скорочень і артеріального тиску. Всі пацієнти після операції були гемодинамічно стабільні.</p> <p>МАК десфлурану зменшувалася зі збільшенням віку. Десфлуран забезпечував клінічно та гемодинамічно стабільну анестезію впродовж усього хірургічного втручання. Відновлення у всіх вікових групах: відкривання очей – у середньому через 6,6 хвилини, відповідь на команди – через 12,6 хвилин.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У більшості пацієнтів спостерігали затримку дихання, кашель, ларингоспазм і виділення при індукції. Жодна з цих подій не потребувала терапевтичного втручання та в основному усувалася шляхом застосування вентиляції з позитивним тиском.</p> <p>Найбільш поширеним небажаним явищем окрім дихальних рефлексів було блювання (n=9%), яке не було серйозним за своєю природою та зазвичай може бути пов'язане з хірургічним стресом або травмою. Результати спостереження більшості</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗІ ГАРАНТОВАНОЮ
ДОСТОВІРІСТЮ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРСЬ Н.В.

	<p>пацієнтів під час дослідження були межах норми. Потенційно клінічно значущі зміни рівня глюкози, АСТ і АЛТ були пов'язані з хірургічним стресом і травмою тканин та, на думку дослідника, не були клінічно значущими.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Як і у випадку з іншими інгаляційними анестетиками, МАК десфлурану зменшувалася зі збільшенням віку. Індукцію десфлураном оцінювали шляхом спостереження за загальними дихальними рефlekсами. У більшості пацієнтів спостерігали затримку дихання, кашель, ларингоспазм та виділення при індукції. Жодне з цих явищ не потребувало терапевтичного втручання та в основному усували шляхом застосування вентиляції з позитивним тиском. Десфлуран забезпечував клінічно та гемодинамічно стабільну анестезію протягом усього хірургічного втручання. Показники відновлення у всіх вікових групах: відкриття очей – у середньому через 6,6 хвилини, відповідь на команди – через 12,6 хвилин. Найбільш поширеним небажаним явищем окрім дихальних рефлексів було блювання (17 %), яке не було серйозним за своєю природою та може бути пов'язане з хірургічним стресом або травмою.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<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
ЗГІЛНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
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 41

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 Comparison of Desflurane and Halothane in Pediatric Patients I-653-12B1 IND #32,363
6. Phase of clinical research	Phase III
7. Time frame of clinical research	1 Mar 1990 – 21 June 1990
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned for enrolment: 240 subjects Completed: 95 subjects
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To evaluate the induction and maintenance characteristics of desflurane and halothane in pediatric patients. The study was also

designed to evaluate the safety of desflurane in pediatric patients.

Open-label, randomized, multi-center study

11. Clinical research design

12. Main inclusion criteria

- ASA I or II.
- Patient is scheduled for elective minor surgery (urological, general, plastic and orthopedic; blood loss less than 10% blood volume).
- Patient has guardian/parent providing written informed consent after the nature of the study has been fully explained.
- Age 1 month-12 years of age.
- Sex: Male/female.

13. Test medicinal product, method of administration, efficiency

Inhalation anesthetic induction and maintenance including N₂O:

- a) Premedication – desflurane-desflurane
- b) No premedication – halothane-halothane
- c) No premedication – halothane- desflurane
- d) No premedication – desflurane–desflurane
- e) Premedication – halothane-halothane
- f) Premedication – halothane-desflurane

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

Inhalation anesthetic induction and maintenance including N₂O:

- a) Premedication – desflurane-desflurane
- b) No premedication – halothane-halothane
- c) No premedication – halothane- desflurane
- d) No premedication – desflurane–desflurane
- e) Premedication – halothane-halothane
- f) Premedication – halothane-desflurane

15. Concomitant therapy

All medications that are to be used during anesthesia are listed under study procedures. No other medications can be substituted for those listed. There are no restrictions on other peri-operative medications used. All concomitant medications given will be recorded on the appropriate case report form.

16. Efficacy evaluation criteria

- Induction characteristics
 - Time (in minutes) from application of face mask to loss of eyelash reflex

- Mean inspired concentration of desflurane at loss of eyelash reflex
- Time (in minutes) from application of face mask to intubation
- Mean inspired concentration of desflurane at intubation
- Incidence of severity of apnea, breathholding, excitement, laryngospasm, bronchospasm, secretions, coughing
- Intra-operative parameters
 - Mean and peak end-tidal desflurane and halothane concentrations required to maintain blood pressure/heart rate within 20% baseline
- Recovery parameters
 - Time to open eyes (from cessation of the inhalational agent)
 - Time to respond to commands (from cessation of the inhalational agent)
 - Time to judge fit for discharge (from arrival in the recovery room)
 - Post-operative narcotic requirements in the recovery room
 - Incidence and severity of nausea and vomiting
 - The scores for the Objective Pain-Discomfort Scale as monitored for the first 60 minutes after anesthesia -Incidence of intra-operative recall, if able to assess in appropriate age groups

17. Safety assessment criteria

- Blood pressure, mean arterial pressure, heart rate, respiration, oxygen saturation (measured in recovery room). Incidence and severity of apnea, breathholding, excitement, laryngospasm, coughing, bronchospasm and secretion.
- Laboratory evaluations consisting of hematology (WBC, RBC, platelets, hemoglobin, hematocrit and MCV), serum chemistry (sodium, potassium, chloride, creatinine, calcium, albumin, glucose, bicarbonate, total bilirubin,

SGOT, SGPT, alkaline phosphatase, BUN), were performed at admission and post-operative period.

- Electrocardiography (Lead II) was monitored prior to study drug administration and at exit from the study if indicated

18. Statistical methods

Demographic data were summarized by treatment group with the mean, median and ranges.

Efficacy: Hemodynamic and respiratory parameters, time from application of face mask to intubation, duration of anesthesia, time to open eyes, time to respond to command, time to judge fit for discharge, the Objective Pain-Discomfort Scale, inspired agent concentration, end-tidal agent concentration were also presented.

Safety: Adverse reactions are summarized by severity and by body system. Laboratory data were compared to the corresponding normal ranges. Potentially clinically significant abnormalities in laboratory values were summarized by patient.

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

63 male/32 female
56 white; 28 black; 2 orientals; 7 hispanics; 2 other.
88 ASA Status I; 7 patients of ASA Status II.

20. Efficiency results

Desflurane compared to halothane did not prove to be an acceptable induction agent in pediatric patients due to an unacceptably high incidence of laryngospasm, coughing and secretions. However, desflurane provided clinically acceptable maintenance anesthesia.

Desflurane took longer to cause loss of eyelash reflex, with or without premedication, and took longer from mask to intubation. There was a higher incidence of apnea, excitement, laryngospasm, bronchospasm, coughing and secretions in the groups receiving desflurane for induction.

Desflurane demonstrated rapid emergence from anesthesia measured by time to open

21. Safety results

eyes, time to respond to commands and time judged fit for discharge. These patients also complained of pain and discomfort earlier than the halothane patients.

The most frequently observed laboratory abnormalities were high serum glucose, low serum bicarbonate, and low hemoglobin and hematocrit. One patient each had a high SGOT, in a hemolyzed specimen, and a high serum potassium. Three patients had low white blood counts, one had a high white blood count.

The laboratory abnormalities did not show a consistent pattern of association with either halothane or desflurane. None were considered study drug related.

Post-operative incidence of vomiting and nausea were primarily observed in Group A (premed. N₂O/desflurane + N₂O/desflurane) and Group B (no premed. N₂O/Halothane + N₂O/Halothane). The adverse event of laryngospasm was observed primarily in Group A with 26 of which 11 cases required treatment with succinylcholine with or without atropine.

22. Conclusion (evaluation)

Desflurane failed to provide acceptable induction in pediatric patients due to an unacceptably high incidence of laryngismus (laryngospasm). Desflurane provided clinically acceptable maintenance anesthesia.

Halothane induction with desflurane maintenance provided acceptable induction and maintenance of anesthesia with significantly more rapid recovery.

Laryngospasm occurred most frequently in the groups induced with desflurane. The administration of preoperative medication did not temper this response to an inhalation induction with this agent. Nausea and vomiting were the other most common adverse events and occurred most frequently in the groups with premedication and/or with halothane maintenance.

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)

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 № 41

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	Порівняння десфлурану та галотану у педіатричних пацієнтів. I-653-12B1 IND #32,363			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III			
7. Період проведення клінічного випробування	3 01 березня 1990 р. по 21 червня 1990 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних	Заплановано включити до дослідження: 240 пацієнтів. Завершили дослідження: 95 пацієнтів.			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити характеристики десфлурану та галотану щодо індукції та підтримання анестезії у педіатричних пацієнтів. Дослідження також мало на меті оцінити			



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

	безпеку десфлурану у педіатричних пацієнтів.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, рандомізоване, багатоцентрове дослідження
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) I або II. • Пацієнту запланована планова мале оперативне втручання (урологічне, загальне, пластичне та ортопедичне; крововтрата менше 10 % об'єму крові). • Пацієнт має опікуна/батьків, які підписують інформовану згоду після повного роз'яснення суті дослідження. • Вік: 1 місяць – 12 років. • Стать: чоловіча/жіноча.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Інгаляційний анестетик індукції та підтримання ,включаючи N₂O:</p> <p>а) Премедикація – десфлуран–десфлуран б) Без премедикації – галотан–галотан с) Без премедикації – галотан–десфлуран д) Без премедикації – десфлуран–десфлуран е) Премедикація – галотан–галотан ф) Премедикація – галотан–десфлуран</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Інгаляційний анестетик індукції та підтримання ,включаючи N₂O:</p> <p>а) Премедикація – десфлуран–десфлуран б) Без премедикації – галотан–галотан с) Без премедикації – галотан–десфлуран д) Без премедикації – десфлуран–десфлуран е) Премедикація – галотан–галотан ф) Премедикація – галотан–десфлуран</p>
15. Супутня терапія	<p>Всі лікарські засоби, які застосовували під час анестезії, перераховані у процедурах дослідження. Жодні інші лікарські засоби не можуть бути замінені переліченими. Немає жодних обмежень щодо застосування інших периопераційних препаратів. Всі супутні препарати, які застосовували, записували в індивідуальну реєстраційну форму.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Характеристики індукції



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

- Час (хвилини) від накладання маски до втрати війкового рефлексу
- Середня вдихувана концентрація десфлурану на момент втрати війкового рефлексу
- Час (хвилини) від накладання маски до інтубації
- Середня вдихувана концентрація десфлурану на момент інтубації
- Частота та тяжкість апное, затримки дихання, збудження, ларингоспазму, бронхоспазму, виділень, кашлю
- Інтраопераційні параметри
 - Середня та максимальна концентрація десфлурану та галотану наприкінці видиху, необхідна для підтримання артеріального тиску/частоти серцевих скорочень у межах 20 % від початкового рівня.
- Параметри відновлення
 - Час до відкриття очей (від припинення застосування інгаляційного засобу)
 - Час до реакції на команди (від припинення застосування інгаляційного засобу)
 - Час до визнання придатним для виписки (від надходження до палати післяопераційного спостереження)
 - Післяопераційна потреба у наркотичних засобах у палаті післяопераційного спостереження
 - Частота та тяжкість нудоти та блювання
 - Оцінка за об'єктивною шкалою болю-дискомфорту під час моніторингу протягом перших 60 хвилин після анестезії; - частота пробудження під час оперативного втручання, якщо можливо оцінити у відповідних вікових групах

17. Критерії оцінки безпеки

- Артеріальний тиск, середній артеріальний тиск частоту серцевих скорочень, дихання, сатурацію киснем (вимірювання у кімнаті післяопераційного спостереження).



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

	<p>Частота та тяжкість апное, затримки дихання, збудження, ларингоспазму, кашлю, бронхоспазму і секреції.</p> <ul style="list-style-type: none"> Лабораторні дослідження, що складаються з гематології (лейкоцити, еритроцити, тромбоцити, гемоглобін, гематокрит та середній об'єм еритроцита), біохімічного аналізу сироватки крові (натрій, калій, хлориди, азот сечовини крові, креатинін, кальцій, альбумін, глюкоза, білірубін, АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза та бікарбонат) та аналізу сечі (рН, питома вага, глюкоза, білок, лейкоцити, еритроцити, циліндри, бактерії та кристали) виконували під час госпіталізації та у післяопераційному періоді. Електрокардіограму контролювали до введення досліджуваного препарату та, за наявності медичних показань, до завершення дослідження.
18. Статистичні методи	<p>Демографічні дані узагальнювали за групами лікування із середнім значенням, медіаною та діапазоном.</p> <p>Ефективність: Також були представлені параметри гемодинаміки та дихання, час від накладання маски до інтубації, тривалість анестезії, час до відкривання очей, час до відповіді на команду, час до визнання пацієнта придатним до виписки, оцінка за об'єктивною шкалою болю–дискомфорту, вдихувана концентрація анестетика, концентрація анестетика наприкінці видиху.</p> <p>Безпека: Побічні реакції узагальнювали за ступенем тяжкості та за системами організму. Лабораторні дані порівнювали з відповідними значеннями діапазону норми. Потенційно клінічно значущі відхилення лабораторних показників від норми підсумовували за пацієнтом.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>63 хлопчики/32 дівчатка Раса: європеїдна – 56, негроїдна – 28, азіатсько-південно-американська – 7, латиноамериканці – 7, інша – 1</p> <p>Статус АТА: I – 88 пацієнтів, II – 12 пацієнтів.</p>



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

20. Результати ефективності

Десфлуран порівняно з галотаном не виявився прийнятним засобом для індукції у педіатричних пацієнтів через неприйнятно високу частоту ларингоспазму, кашлю та виділень. Однак десфлуран забезпечував клінічно прийнятне підтримання анестезії.

При застосуванні десфлурану був більший час до втрати війкового рефлексу, як із премедикацією, так і без неї, а також більший час від надягання маски до інтубації. У групах, які отримували десфлуран для індукції, спостерігали вищу частоту апное, збудження, ларингоспазму, бронхоспазму, кашлю та виділень.

Десфлуран продемонстрував швидкий вихід з анестезії, що вимірювався часом до відкриття очей, часом до відповіді на команди та часом до визнання пацієнта придатним для виписки. Ці пацієнти також раніше скаржилися на біль і дискомфорт, ніж пацієнти, які отримували галотан.

21. Результати безпеки

Найчастішими лабораторними відхиленнями були високий рівень глюкози у сироватці крові, низький рівень бікарбонату в сироватці крові, а також низький рівень гемоглобіну та гематокриту. По одному пацієнту мали високий рівень АСТ у зразку з гемолізом та високий рівень калію в сироватці крові. У трьох пацієнтів був зменшене число лейкоцитів, у одного – збільшене число лейкоцитів.

Лабораторні відхилення не продемонстрували послідовного зв'язку з галотаном або десфлураном. Жодне з них не було пов'язане з досліджуваними препаратами.

Післяопераційні випадки блювання та нудоти спостерігали переважно у групі А (премедикація, N₂O/десфлуран + N₂O/десфлуран) та групі В (без премедикації, N₂O/галотан + N₂O/галотан). Небажане явище ларингоспазм спостерігали переважно у групі А – 26 випадків, з яких 11 потребували лікування суцільним атропіном з атропіном або без



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

22. Висновок (заклучення)

Десфлуран не забезпечував прийнятну індукцію у педіатричних пацієнтів через неприйнятно високу частоту ларингоспазму. Десфлуран забезпечував клінічно прийнятне підтримання анестезії.

Індукція галотаном із підтриманням десфлураном забезпечувала прийнятну індукцію та підтримання анестезії зі значно швидшим відновленням.

Ларингоспазм найчастіше виникав у групах застосування десфлурану. Введення передопераційних препаратів не пом'якшувало цю реакцію на інгаляційну індукцію цим анестетиком. Нудота та блювання були іншими найбільш поширеними небажаними явищами та найчастіше виникали в групах із премедикацією та/або з підтриманням анестезії галотаном.

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
ЗГІДНО 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 42

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 Safety and Efficacy of Desflurane Versus Halothane in Pediatric Patients I-653-12B2 IND #32,363
6. Phase of clinical research	Phase II
7. Time frame of clinical research	1 Mar 1990 – 7 Nov 1990
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: approximately 200 patients Actual: Entered – 121 patients Completed – 121 patients

10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To evaluate the maintenance characteristics and safety of desflurane and halothane in pediatric patients
11. Clinical research design	An Open-Label, Randomized, Multi-center Study
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • ASA I or II. • Patient is scheduled for elective minor surgery (urological, general, plastic and orthopedic: blood loss less than 10% blood volume). • Patient has guardian/parent providing written informed consent after the nature of the study has been fully explained. • Age 1 month-12 years of age. • Sex: Male/female
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	<p>Induction: Halothane</p> <p>Desflurane/70% N₂O/30% O₂</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Induction: Halothane</p> <p>Halothane/70% N₂O/30% O₂</p>
15. Concomitant therapy	<p>There were to be no restrictions on other peri-operative or post-operative medications used. All concomitant medications given were to be recorded on the appropriate page of the case report form.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Intra-operative parameters <ul style="list-style-type: none"> ○ Mean and peak desflurane and halothane end-tidal concentrations required to maintain blood pressure/heart rate within 20% baseline. ○ 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. ○ Mean end-tidal inhalational agent concentration at the end of anesthesia.

- Recovery Parameters
 - The time from cessation of the anesthetic agent(s) to the time the patient opens their eyes.
 - The time recorded in minutes from cessation of anesthetic agents to the time at which the patient is able to respond to appropriate commands, or demonstrates purposeful movements.
 - The time from arrival in the recovery room to 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.
 - The scores for the Objective Pain-Discomfort scales as monitored for the first 60 minutes after anesthesia.
 - Incidence of intraoperative recall, if able to assess in appropriate age groups.

17. Safety assessment criteria

- Blood pressure, heart rate, respiration rate oxygen saturation, end-tidal CO₂ and temperature were obtained prior to the induction of anesthesia, at two minute intervals from induction to incision, at one minute intervals for five minutes after incision, and every five minutes until the end of surgery.
- Laboratory evaluations consisting of hematology (WBC, RBC, platelets, hemoglobin, hematocrit and MCV) and serum chemistry (sodium, potassium, chloride, BUN, creatinine, calcium, albumin, glucose, bilirubin, SGOT, SGPT, alkaline phosphatase and bicarbonate) were performed at admission and during the post-operative period.
- Electrocardiogram was monitored prior to study drug administration and, if medically indicated, prior to study completion.

18. Statistical methods

Demographic data were to be summarized by treatment group.

Efficacy: Cardiovascular function, respiratory parameters, duration of anesthesia, desflurane end-tidal concentration, halothane end-tidal concentration, as well as postoperative objective pain-discomfort scale scores, anesthesia emergence and recovery were also to be presented by treatment group. Anesthesia induction parameters were to be presented by treatment group.

Safety: Adverse events were to be summarized by severity and by body system. The quantitative efficacy parameters were to be analyzed by analysis of variance. The categorical data and adverse event incidences were to be analyzed by a chi-square test. Laboratory data were to be compared to the corresponding normal ranges. Clinically abnormally high and abnormally low laboratory values were to be summarized by time and by treatment group.

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

N=121 patients

Mean age:

Halothane/Halothane = 3.3 yrs;

Halothane/Desflurane = 3.4 yrs

ASA I = 111; ASA II = 10

Four of the five sites had 50% or greater of their patient population in one race. Drs. Cote and Davis entered primarily caucasian patients (22/30 and 34/37, respectively). Drs. Welborn and Dinner entered primarily black patients (12/20 and 7/14, respectively).

20. Efficiency results

Patients maintained with desflurane awoke from anesthesia significantly quicker and were able to respond to age-appropriate commands ($p < 0.001$) than those patients maintained with halothane.

Patients maintained on desflurane had more pain as evaluated by the objective pain-discomfort scale. This is consistent with the more rapid emergence from anesthesia exhibited by patients in the desflurane treatment group.

Both treatments were effective in

maintaining stable intra-operative hemodynamics and adequate depth of anesthesia. Post-operatively, both treatment groups maintained hemodynamic and respiratory parameters within a clinically acceptable range

21. Safety results

The majority of the adverse events were in the respiratory system. Most of the respiratory incidences (42 of 46 total) were observed during the halothane induction period. Events associated with the digestive system were reported in 21% of halothane patients and 13.6% of desflurane patients. With the exception of bradycardia (incidence 6.8%), and the other events listed above, all other events reported had an incidence of less than 5%. Potentially significant laboratory abnormalities were minimal and mostly attributable to the surgical procedure.

22. Conclusion (evaluation)

Desflurane is a safe and effective inhalation agent when utilized for anesthesia maintenance in the pediatric population. Stable hemodynamics, rapid emergence and rapid return of the ability to respond to commands are desflurane's hallmarks.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

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

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

(Name)

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 № 42

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 проходила 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 щодо безпеки та ефективності десфлурану порівняно з галотаном у дітей. I-653-12B2 IND #32,363			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II			
7. Період проведення клінічного випробування	1 березня 1990 р. – 7 листопада 1990 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних	Заявлено: приблизно 200 пацієнтів. Фактично: включено в дослідження – 121 пацієнт. завершили дослідження – 121 пацієнт.			



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

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити характеристики підтримання анестезії та безпеку застосування десфлурану та галотану дітям.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване багаточентрове дослідження
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА): I або II. • Пацієнту запланована планова мала хірургічна операція (урологічна, загальна, пластична та ортопедична: крововтрата менше 10 % об'єму крові). • Пацієнт має опікуна/батьків, які надають письмову інформовану згоду після повного роз'яснення суті дослідження. • Вік: від 1 місяця до 12 років. • Стать: чоловіча/жіноча.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Індукція: галотан. Десфлуран/70 % N ₂ O/30 % O ₂
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Індукція: галотан Галотан/70 % N ₂ O/30 % O ₂
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	<ul style="list-style-type: none"> • Інтраопераційні параметри <ul style="list-style-type: none"> ○ Середні та максимальні концентрації десфлурану і галотану в кінці видиху, необхідні для підтримання артеріального тиску/частоти серцевих скорочень у межах 20 % від вихідного рівня. ○ Відсоток пацієнтів, які потребують антигіпертензивних препаратів, бета-блокаторів, антихолінергічних або інотропних засобів для контролю частоти серцевих скорочень або артеріального тиску, включаючи час від індукції анестезії до їх введення та необхідні дози.



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

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Середня концентрація інгаляційного засобу в кінці видиху наприкінці анестезії. ● Параметри відновлення <ul style="list-style-type: none"> ○ Час від припинення введення анестетика(ів) до моменту, коли пацієнт розплющив очі. ○ Час, зареєстрований у хвиликах, з моменту припинення введення анестетиків до моменту, коли пацієнт здатний реагувати на відповідні команди або демонструє цілеспрямовані рухи. ○ Час з моменту переведення в післяопераційну палату до моменту, коли пацієнт визнаний готовим до виписки. ○ Післяопераційна потреба в наркотичних засобах у післяопераційній палаті. ○ Частота і тяжкість нудоти і блювання. ○ Оцінки за об'єктивними шкалами болю та дискомфорту, що контролюються протягом перших 60 хвилин після анестезії. ○ Частота інтраопераційних спогадів, якщо їх можна оцінити у відповідних вікових групах.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> ● Артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, частоту дихання, насичення киснем, рівень CO₂ в кінці видиху і температуру тіла вимірювали до індукції анестезії, з інтервалом у 2 хвилини від індукції до розрізу, з інтервалом в 1 хвилину протягом 5 хвилин після розрізу, а також кожні 5 хвилин до кінця хірургічного втручання. ● Лабораторні дослідження, що включали гематологічні параметри (лейкоцити, еритроцити, тромбоцити, гемоглобін, гематокрит і середній корпускулярний об'єм [MCV]) і біохімічні показники (натрій, калій, хлориди, азот сечовини, креатинін, кальцій, альбумін, глюкоза, білірубін, АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза і бікарбонат) у сироватці крові, проводили під час госпіталізації та в післяопераційному періоді. ● Електрокардіограму контролювали до початку застосування досліджуваних препаратів і, за показаннями, – перед завершенням дослідження.



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

18. Статистичні методи	<p>Демографічні дані були узагальнені за групами лікування.</p> <p>Ефективність: параметри серцево-судинної функції, дихальної функції, тривалість анестезії, концентрація десфлурану в кінці видиху, концентрація галотану в кінці видиху, а також післяопераційні показники за об'єктивною шкалою болю-дискомфарту, вихід з анестезії та відновлення стану були представлені за групами лікування. Параметри індукції анестезії були наведені за групами лікування.</p> <p>Безпека: Побічні реакції були узагальнені за ступенем тяжкості та за системами організму. Кількісні параметри ефективності аналізували за допомогою дисперсійного аналізу. Категоріальні дані та частоту виникнення побічних явищ аналізували за допомогою критерію хі-квадрат. Лабораторні дані порівнювали з відповідними діапазонами норми. Клінічно аномально високі та аномально низькі лабораторні показники узагальнювали за часом та за групами лікування.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>N = 121 пацієнт Середній вік: Галотан/галотан = 3,3 року; Галотан/десфлуран = 3,4 року. ATA I = 111; ATA II = 10.</p> <p>У чотирьох з п'яти центрів 50 % або більше пацієнтів були представниками однієї раси. Доктори Cote і Davis приймали переважно пацієнтів європеїдної раси (22/30 і 34/37 відповідно). Доктори Welborn і Dinner приймали переважно пацієнтів негроїдної раси (12/20 і 7/14 відповідно).</p>
20. Результати ефективності	<p>Пацієнти, яким анестезію підтримували десфлураном, пробуджувалися після анестезії і були здатні реагувати на відповідні віку команди ($p < 0,001$) значно швидше, ніж пацієнти, яким підтримували анестезію галотаном.</p> <p>Пацієнти, яким підтримували анестезію десфлураном, відчували більший біль за об'єктивною шкалою болю та дискомфорту. Це узгоджується з більш швидким виходом з анестезії, що спостерігався у пацієнтів з групи десфлурану.</p> <p>Обидва препарати були ефективними для підтримання стабільної гемодинаміки та належної переносимості.</p>



ПЕРЕКЛАД ВРЕДІНО
згідно з оригіналом
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.

	операції в обох групах лікування гемодинамічні та респіраторні показники були в межах клінічно прийняттого діапазону
21. Результати безпеки	Більшість небажаних явищ були з боку дихальної системи. Більшість випадків порушень з боку дихальної системи (42 з 46) спостерігалися в період індукції анестезії галотаном. Явища з боку травної системи зареєстровані у 21 % пацієнтів, які отримували галотан, і у 13,6 % пацієнтів, які отримували десфлуран. За винятком брадикардії (частота виникнення 6,8 %) та інших зазначених вище явищ, частота виникнення всіх інших зареєстрованих явищ становила менше 5 %. Потенційно значущі лабораторні відхилення були мінімальними і пов'язаними головним чином із хірургічним втручанням.
22. Висновок (заключення)	Десфлуран є безпечним та ефективним інгаляційним засобом для підтримання анестезії у дітей. Стабільна гемодинаміка, швидкий вихід та швидке відновлення здатності реагувати на команди – характерні риси десфлурану.
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
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРС І.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 43

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 with Nitrous Oxide In Pediatric Patients I-653-12C 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:	Actual: Entered – 26 patients Completed – 26 patients
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To determine the MAC of desflurane in 60% N ₂ O in infants aged 3-12 months and children aged 1-5 years.

11. Clinical research design	Open-label, non-comparative study
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Infants and children undergoing elective minor surgery. • ASA Status I or II
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	Induction: Incremental doses of 1% desflurane/O ₂ as tolerated by the patient to induce loss of eyelash reflex
	Desflurane in 60% N ₂ O maintained at 6.0%, increased or decreased by 0.5% if for the prior patient there was movement/no movement upon skin incision
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	N/A
15. Concomitant therapy	Fentanyl was administered and desflurane was increased/decreased as needed for hemodynamic stability and anesthetic depth.
16. Efficacy evaluation criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Emergence times in minutes • Incidence of respiratory reflexes on induction • Cardiovascular changes
17. Safety assessment criteria	Adverse events
18. Statistical methods	The MAC for each age group was determined using the up-and-down method. The MAC for the group was the mean of the midpoint values of each pair of desflurane concentrations in consecutive patients for which there was a crossover (move to no move, or no move to move). The MAC of desflurane for infants was 7.15 ± 0.37 (mean \pm SE), which was different from Dr. Fisher's published value of 7.5 ± 0.1 (mean \pm SE). Dr. Fisher excluded one crossover considering it as an outlier (n=4 crossovers). This report includes all crossovers (n=5 crossovers).
19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)	N = 26 14 male/12 female ASA I = 19; ASA II = 7

13 infants, 4-10 months,
13 children (12 evaluable for MAC), 1-5
years,

20. Efficiency results

Duration of Anesthesia: Mean duration was 2.5 hours for infants and was 1.8 hours for children. For all patients the range was 38 minutes to 6.4 hours.

There was no significant difference between the age groups for elapsed time from end of anesthesia until patient opens eyes and patient responds to commands.

21. Safety results

There were no deaths. Adverse events related to the inhalational induction of anesthesia were apnea (100%), laryngospasm (73%), secretions (69%), coughing (54%), breathholding (54%) and bronchospasm.

22. Conclusion (evaluation)

The MAC of desflurane in 60% N₂O in infants and children was age dependent. In infants (aged 3-12 months) the MAC was 7.15% and in children (aged 1-5 years) it was 6.4%.

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 № 43

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 із закисом азоту у пацієнтів дитячого віку. I-653-12C 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	Фактично включено в дослідження – 26 пацієнтів; завершили дослідження – 26 пацієнтів.			



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

	відхилення (n = 4 перехрести). Цей звіт включає всі перехрести (n = 5 перехрестів).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	N = 26 14 пацієнтів чоловічої статі/12 пацієнтів жіночої статі ATA I = 19; ATA II = 7 13 немовлят віком 4–10 місяців; 13 дітей (у 12 можливо оцінити МАК) віком 1–5 років.
20. Результати ефективності	Тривалість анестезії: середня тривалість становила 2,5 години у немовлят і 1,8 години у дітей. Для всіх пацієнтів показник знаходився в діапазоні від 38 хвилин до 6,4 години. Не спостерігалось суттєвої різниці між віковими групами щодо часу, який минув від закінчення анестезії до моменту, коли пацієнт розплющив очі і почав реагувати на команди.
21. Результати безпеки	Летальних випадків не зареєстровано. Небажаними явищами, пов'язаними з інгаляційною індукцією анестезії, були апное (100 %), ларингоспазм (73 %), виділення секрету (69 %), кашель (54 %), затримка дихання (54%) і бронхоспазм.
22. Висновок (заклучення)	МАК десфлурану в 60 % N ₂ O у немовлят і дітей залежала від віку. У немовлят (віком 3–12 місяців) МАК становила 7,15 %, а у дітей (віком 1–5 років) – 6,4 %.
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) <hr style="width: 20%; margin-left: 0;"/> (П. І. Б.)



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЯЧУЮ
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 44

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 in Pediatric Patients I-653-12D
6. Phase of clinical research	Phase III
7. Time frame of clinical research	4 Feb 1992 – 27 Feb 1993
8. Countries where the clinical research was conducted	Ireland
9. The number of persons under investigation:	Planned: 60 subjects (desflurane) Enrolled, Treated, Analyzed: 60 subjects (desflurane)
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To evaluate the safety and effectiveness of desflurane in pediatric subjects in whom anesthesia was induced and maintained with desflurane.

11. Clinical research design

Open-label, non-comparative, single center, pediatric

12. Main inclusion criteria

Male or female pediatric subjects, ages 1 month to 12 years of age, with an American Society of Anesthesiologists (ASA) status of I or II were to be enrolled into the study. In addition, subjects were to be scheduled for elective minor surgery (urological, general, plastic, and orthopedic; blood loss less than 10% blood volume).

13. Test medicinal product, method of administration, efficiency

Anesthesia Induction: Induction began with 70% N₂O/30% O₂ for at least 30 seconds. Starting with an inspired concentration of 3%, the inspired concentration levels of desflurane were increased by 1% every 30 seconds until an inspired concentration of 8 to 10% was reached. This concentration was maintained for at least 7 minutes and was then increased by 1% increments every 30 seconds until a concentration adequate to allow laryngoscopy and intubation was achieved.

Anesthesia Maintenance: Anesthesia was maintained with desflurane/70% N₂O/30% O₂ to maintain an O₂ saturation greater than or equal to 95% as determined by pulse oximetry with an end-tidal concentration of desflurane sufficient to affect 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 or heart rate.

Desflurane is a nonflammable liquid administered via vaporizer.

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

N/A

15. Concomitant therapy

There are no restrictions on other peri-operative medications used. All concomitant medications given will be recorded on the appropriate case report form.

16. Efficacy evaluation criteria

Inspired and end-tidal desflurane concentration, hemodynamic and respiratory variables, emergence, and recovery variables

17. Safety assessment criteria

Adverse events (AEs), laboratory parameters, and quality of induction (upper airway reflexes).

18. Statistical methods

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

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 subject response to inhalation agents during surgery. Descriptive statistics were calculated for hemodynamic and respiratory parameters (systolic and diastolic blood pressure [SBP, DBP], heart rate [HR], oxygen saturation [O₂ saturation]; intra-operative variables (time from administration of desflurane to loss of consciousness, mean end-tidal concentration of desflurane at loss of consciousness and at intubation, mean and peak end-tidal concentrations of desflurane); and anesthesia emergence parameters (duration from cessation of inhalation to eye opening and to the time the subject was able to respond to commands, 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 using statistics (e.g., the mean, SD, percentiles, minimum, and maximum). Durations are summarized using median, mean, SD, minimum, and maximum.

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. 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. Summaries included the number and percentages of subjects reporting the event. All AEs are listed and specific listings are 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 3.6 years. All subjects were Caucasian (60 [100%] subjects) and most were male (50 [83.3%] subjects). Most subjects had an ASA I score (59 [98.3%] subjects).

20. Efficiency results

Mean SBP decreased from 109.6 mmHg at baseline to 99.3 mmHg at induction (average), which was a mean of 8.4% below baseline. At post-incision (average), mean SBP was 95.4 mmHg (mean of 12.0% below baseline). Mean DBP decreased from 67.1 mmHg at baseline to 49.0 mmHg at induction (average), which was a mean of 24.4% below baseline. At post-incision (average), mean SBP was 44.3 mmHg (mean of 31.5% below baseline).

Mean HR decreased from 117.1 bpm at baseline to 113.1 bpm at induction (average), which was a mean of 0.4% below baseline. At post-incision (average), mean HR was 122.4 bpm (mean of 9.0% above baseline). Mean O₂ saturation decreased from 98.1% at baseline to 97.5% at induction (average). At post-incision (average), mean O₂ saturation was 98.8%.

Mean body temperature decreased from 36.72°C at baseline to 36.66°C at induction (average), which was 0.16% below baseline. At post-incision (average), mean body temperature was 36.48°C (0.65% below baseline).

The median time from administration of desflurane to loss of consciousness was 2.08 minutes. The mean end-tidal concentration of desflurane at loss of consciousness was

5.13%. The mean inspired and end-tidal concentrations of desflurane at intubation were 12.96% and 12.48%, respectively. Means of the average and peak intraoperative end-tidal concentrations of desflurane were 9.33% and 12.70%, respectively.

The median duration from cessation of inhalation agent to eye opening was 9.0 minutes; the median time for when a subject was able to respond to commands was 10.0 minutes. The median duration from recovery room arrival to fitness for discharge was 15.5 minutes. No subject reported intra-operative recall.

21. Safety results

- A total of 46 subjects (76.7%) experienced at least 1 AE during the study.
- The most frequently reported AEs by preferred term were laryngospasm (41.7%), cough (40.0%), respiratory disorder (23.3%), bradycardia (8.3%), productive cough (5.0%), and nausea (5.0%).
- A total of 46 subjects (76.7%) experienced an AE that was reported to be related (remotely, possibly, or probably) to study drug.
- A total of 16 subjects (26.7%) experienced at least 1 severe AE. The most frequently reported severe AEs included laryngospasm (11 subjects) and coughing (5 subjects). All events were considered by the investigator to be probably/possibly related to study drug and all subjects were reported to have recovered from the event.
- No subject discontinued study drug due to an AE.
- 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 pediatric subjects (1 month to 12 years of age) undergoing elective minor surgery (urological, general, plastic and orthopedic; blood loss less than 10% blood volume). 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)

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 № 44

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 при застосуванні пацієнтам дитячого віку. I-653-12D			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III			
7. Період проведення клінічного випробування	4 лютого 1992 р. – 27 лютого 1993 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Ірландія			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 60 досліджуваних (десфлуран). Включено в дослідження, проліковано, проаналізовано: 60 досліджуваних (десфлуран).			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку та ефективність десфлурану у дітей, яким для індукції та підтримання анестезії застосовувався десфлуран.			



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДАЧУ
КІНАУРІС Н.В.**

11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите непорівняльне одноцентрове педіатричне дослідження
12. Основні критерії включення	У дослідженні брали участь діти чоловічої або жіночої статі, віком від 1 місяця до 12 років, зі статусом за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) I або II. Крім того, досліджувані мали підлягати плановим малим хірургічним втручанням (урологічним, загальним, пластичним та ортопедичним; крововтрата менше 10 % об'єму крові).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Індукція анестезії: Індукцію починали з 70 % N₂O/30 % O₂ протягом щонайменше 30 секунд. Починаючи з інспіраторної концентрації 3 %, рівень концентрації десфлурану збільшували на 1 % кожні 30 секунд до досягнення інспіраторної концентрації від 8 до 10 %. Цю концентрацію підтримували щонайменше 7 хвилин, а потім збільшували на 1 % кожні 30 секунд до досягнення концентрації, достатньої для проведення ларингоскопії та інтубації.</p> <p>Підтримання анестезії: Анестезію підтримували десфлураном/70 % N₂O/30 % O₂ для підтримання сатурації O₂ більше або рівній 95 %, вимірюваної за допомогою пульсоксиметрії, з концентрацією десфлурану в кінці видиху, достатньою для впливу на анестезію. Вимірювали концентрацію в кінці видиху і здійснювали зменшення або збільшення дози десфлурану відповідно до протоколу підтримання анестезії, підвищення/зниження артеріального тиску або частоти серцевих скорочень.</p> <p>Десфлуран – це незаймиста рідина, яку вводять через випарник.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Н/Д
15. Супутня терапія	Немає будь-яких обмежень щодо застосування інших лікарських засобів у періопераційний період. Усі супутні препарати, що були призначені, записані у відповідній індивідуальній реєстраційній карті пацієнта.
16. Критерії оцінки ефективності	Інспіраторна концентрація десфлурану та концентрація в кінці видиху, гемодинамічні та респіраторні змінні, змінні виходу з анестезії та відновлення стану.



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

17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища (ПЯ), лабораторні параметри та якість індукції анестезії (рефлекси з верхніх дихальних шляхів).
18. Статистичні методи	<p>Узагальнено демографічні дані, включаючи вік, расу, стать, статус АТА, зріст і масу тіла. Також узагальнено тривалість дії інгаляційних засобів.</p> <p>Ефективність: дані всіх пацієнтів, які отримували лікування, 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 суб'єкта на інгаляційні засоби під час операції. Описові статистичні показники розраховували для гемодинамічних і респіраторних параметрів (систоличний і діастолічний артеріальний тиск [САТ, ДАТ], частота серцевих скорочень [ЧСС], сатурація кисню [сатурація O₂]; інтраопераційні змінні (час від введення десфлурану до втрати свідомості, середня концентрація десфлурану в кінці видиху на момент втрати свідомості і на момент інтубації, середня і максимальна концентрація десфлурану в кінці видиху); і параметри виходу з анестезії (тривалість періоду від припинення інгаляції до розплющення очей і до моменту, коли пацієнт був здатний реагувати на команди, тривалість періоду від переводу в післяопераційну палату до готовності пацієнта до виписки). Також оцінювали інтраопераційні спогоди. Гемодинамічні та респіраторні параметри підсумовані під час фаз дослідження – до індукції анестезії, протягом індукції та після розрізу. Внутрішньосуб'єктні середні, максимальні та мінімальні значення на етапах індукції та після розрізу узагальнені з використанням статистичних показників (наприклад, середнє значення, стандартне відхилення [СВ], процентилі, мінімум та максимум). Показники тривалості узагальнені з використанням медіани, середнього значення, СВ, мінімуму та максимуму.</p> <p>Безпека: Побічні явища кодували за Медичним словником для регуляторної діяльності (MedDRA). В аналіз безпеки були включені дані всіх пацієнтів, які отримали препарат. Загальне резюме пацієнтів з ПЯ. ПЯ також розподілені на категорії тяжких ПЯ, ПЯ, які були принаймні віддалено пов'язані з досліджуванним препаратом, ПЯ, які призвели до припинення участі в дослідженні, та ПЯ, що призвели до летального наслідку. Всі зареєстровані ПЯ були узагальнені за класом системи органів (КСО), за терміном переважного використання. Піддали оцінці кількість та відсоток пацієнтів, які померли.</p>



Переклад зроблено
згідно з оригіналом
ДОВІРИЛИСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
Кінауріс Н.В.

	<p>явище. Усі ПЯ наведені в переліку, а для значущих ПЯ (наприклад, тяжкі ПЯ, ПЯ, що призвели до припинення участі в дослідженні та/або госпіталізації) також створено окремі переліки.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Середній вік досліджуваних становив 3,6 року. Всі учасники були європеїдної раси (60 [100 %] осіб), більшість з них були чоловічої статі (50 [83,3 %] осіб). Більшість пацієнтів мали показник АТА І (59 [98,3 %] осіб).</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Середній САТ знизився з 109,6 мм рт.ст. на вихідному рівні до 99,3 мм рт.ст. під час індукції (в середньому), що в середньому на 8,4 % нижче вихідного рівня. Після розрізу (в середньому) середній САТ становив 95,4 мм рт.ст. (в середньому на 12,0 % нижче вихідного рівня). Середній ДАТ знизився з 67,1 мм рт.ст. на вихідному рівні до 49,0 мм рт.ст. під час індукції (в середньому), що в середньому на 24,4 % нижче вихідного рівня. Після розрізу (в середньому) середній САТ становив 44,3 мм рт.ст. (в середньому на 31,5 % нижче вихідного рівня).</p> <p>Середня ЧСС знизилася з 117,1 уд/хв на вихідному рівні до 113,1 уд/хв під час індукції (в середньому), що в середньому на 0,4 % нижче вихідного рівня. Після розрізу (в середньому) середня ЧСС становила 122,4 уд/хв (в середньому на 9,0 % вище вихідного рівня).</p> <p>Середня сатурація O₂ знизилася з 98,1 % на вихідному рівні до 97,5 % під час індукції (в середньому). Після розрізу (в середньому) середня сатурація O₂ становила 98,8 %.</p> <p>Середня температура тіла знизилася з 36,72 °С на вихідному рівні до 36,66 °С під час індукції (в середньому), що на 0,16 % нижче вихідного рівня. Після розрізу (в середньому) середня температура тіла становила 36,48 °С (на 0,65 % нижче вихідного рівня).</p> <p>Медіана періоду від введення десфлурану до втрати свідомості становила 2,08 хвилини. Середня концентрація десфлурану в кінці видиху на момент втрати свідомості становила 5,13 %. Середні концентрації десфлурану, інспіраторна та в кінці видиху, на момент інтубації становили 12,96 % та 12,48 % відповідно. Середні значення середньої та максимальної інтраопераційної концентрації десфлурану в кінці видиху становили 9,33 % і 12,70 % відповідно.</p>



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

	<p>Медіана тривалості періоду від припинення подачі інгаляційного засобу до розплющення очей становила 9,0 хвилин; медіана часу до можливості пацієнта реагувати на команди становила 10,0 хвилин. Середня тривалість від переводу в післяопераційну палату до готовності до виписки становила 15,5 хвилин. Жоден пацієнт не повідомив про інтраопераційні спогади.</p>
21. Результати безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Загалом у 46 учасників (76,7 %) спостерігалось щонайменше 1 ПЯ під час дослідження. • Найчастіше зареєстрованими ПЯ за терміном переважного використання були ларингоспазм (41,7 %), кашель (40,0 %), респіраторні розлади (23,3 %), брадикардія (8,3 %), продуктивний кашель (5,0 %) та нудота (5,0 %). • Загалом у 46 осіб (76,7 %) виникло ПЯ, яке було зареєстроване як пов'язане (віддалено, можливо або ймовірно) із застосуванням досліджуваного препарату. • Загалом у 16 досліджуваних (26,7 %) виникло щонайменше 1 тяжке ПЯ. Найчастіше зареєстрованими важкими ПЯ були ларингоспазм (11 пацієнтів) та кашель (5 пацієнтів). Усі явища оцінені дослідником як імовірно/можливо пов'язані з досліджуваним препаратом, і стан усіх досліджуваних відновився. • Жодному учаснику не припинено застосування досліджуваного препарату через ПЯ. • Під час цього дослідження летальних випадків не зафіксовано.
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • Дані щодо ефективності відповідали сучасним характеристикам ефективності десфлурану. • Застосування десфлурану було безпечним і добре переносилося пацієнтами дитячого віку (від 1 місяця до 12 років), яким проводили планові малі хірургічні втручання (урологічні, загальні, пластичні та ортопедичні; крововтрата менше 10 % об'єму крові). Дані з безпеки, зібрані в цьому дослідженні, відповідають сучасним характеристикам безпеки десфлурану і не виявили будь-яких нових сигналів або особливостей 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 19:03 CST</p> <p>E-mail: jessica_svatek@baxter.com (підпис)</p> <p>(П. І. Б.)</p> <p>«КРАТІЯ ЛТД» Ідентифікаційний код 38002596 №1</p> <p>ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО ЗГІЛНО З ОРІГІНАЛОМ ДОСТОВІРНІСТЬ ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ КІНАУРС І.В.</p>