

Annex 29

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)

Preclinical Research Report

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid
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
2) the undertaken study:	<input type="radio"/> yes <input checked="" type="radio"/> <u>no</u> if not explain

SUPRANE (desflurane) was first approved (Baxter Healthcare) by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) in 1992 as an inhaled anesthetic agent for induction and or maintenance of anesthesia for inpatient and outpatient surgery in adults and approved in the United Kingdom in 1993 (Pharmacia). Over the past 30 years, it has been approved in over 60 countries worldwide and 22 European countries. SUPRANE (desflurane) has extensive clinical experience in human patients, and the clinical use and safety of this product is well established as an inhalation anesthetic (human and veterinary setting). While no new preclinical (nonclinical) studies have been conducted since its initial approval, numerous research studies have been reported in published public medical and scientific literature.

2. Pharmacology:

1) primary pharmacodynamics

The potency of desflurane administered via inhalation was determined in mice, rats, rabbits, dogs and pigs. The concentration that produced LOR in 50% of the animals (EC₅₀) was determined in mice, and MAC was determined for rats, rabbits, dogs, and pigs. Across all species, desflurane was 100% efficacious as an anesthetic. It has been demonstrated that volatile anesthetics, including desflurane, with different potencies and without inducing cell death, could rapidly interfere with physiologic patterns of synaptogenesis and thus might impair appropriate circuit assembly in the developing cerebral cortex. In addition, desflurane has also been shown to produce changes in cytosolic protein expression up to 72 h after anesthesia in the rat brain, indicating yet unknown persisting effects.

The MAC of desflurane decreases with decrease in body temperature, but MAC returns to its original

value when the animals became normothermic again. Prolonged anesthesia (up to 5 hours) in normothermic rats does not affect MAC. The MAC for desflurane is reduced during pregnancy in rats.

The onset of anesthesia in the rat and mouse appears similar for both anesthetics, but recovery across all species was more rapid for desflurane, and rats tested on a rotating rod (rotarod) regained their motor coordination sooner

2) secondary pharmacodynamics

In dogs, desflurane produced significant dose-related decreases in arterial pressure (114 ± 5 to 43 ± 2 mmHg) (0.5 MAC-2.0 MAC), cerebral vascular resistance (1.53 ± 0.21 to 0.50 ± 0.03 mmHg/ml/min/100 g) (0.5 MAC-2.0 MAC) and systemic vascular resistance (32 ± 2 to 14 ± 1 mmHg/l/min/m²) (0.5 MAC-2.0 MAC) and increases in cerebral blood flow (61 ± 7 to 78 ± 3 ml/min/100 g) (0.5 MAC-1.5 MAC).

In another study in dogs, cerebrospinal fluid (CSF) production was increased slightly with desflurane. Desflurane appeared to decrease intracranial compliance if the CSF pressure was normal and had the potential to raise intracranial pressure.

3) safety pharmacology

Desflurane depresses cerebrocortical electrical activity in a dose-dependent manner in swine and dogs. It had been suggested that acute tolerance may develop with desflurane because the burst suppression initially found in the electroencephalographic (EEG) of dogs during steady state 2.0 MAC (14.0%) desflurane reverted over approximately 30 minutes to the pattern of continuous EEG activity associated with lower doses of desflurane. However further studies in swine have found no EEG evidence of tolerance to desflurane.

Sub-chronic exposure (30 days) to subanesthetic concentrations of halothane, sevoflurane and desflurane (0.1%, 0.3%, and 0.6% concentrations) was reported to be associated with behavioral change in rats. Of the three drugs, desflurane was associated with the lowest learning and memory function test scores. However, no neurobehavioral effects or changes in body weight or alterations in behaviour, spatial learning, recall, reversal of learning or spatial localization were reported in rats after 30 days of exposure to desflurane at the higher concentrations of 0.6%, 1.2%, and 2.4% (12, 24, and 48 MAC-hours, respectively). Minor, transitory effects on anxiety level and locomotor activity were observed, but these were not toxicologically significant.

In mechanically ventilated dogs and pigs exposed to various concentrations (1.2 to 2.0 MAC for dogs and 0.8 to 1.6 MAC for swine) of desflurane for approximately 30 minutes, desflurane caused significant concentration dependent decreases in mean arterial blood pressure, cardiac output, heart rate, left ventricular minute work, and increases in right- and left-heart filling pressures. No cardiac arrhythmias were reported with either product in either species, even when dogs were exposed for three hours to 1.25 MAC of desflurane.

Excessive levels of desflurane (greater than 2 MAC in pigs) can produce cardiovascular collapse. However, this event is unlikely during spontaneous ventilation because it occurs at concentrations higher than those producing apnea. Desflurane does not produce the "coronary steal" effect that is seen with other anesthetics, at least in dogs. Desflurane reduced blood flow to stenotic, normal and occluded zones in conscious, chronically instrumented dogs with critical coronary artery stenosis. However, when arterial pressure and heart rate were restored to control levels, blood flow to the stenotic zone returned to normal, indicating that desflurane does not cause "coronary steal".

Cardiorespiratory parameters were observed in spontaneously breathing dogs exposed to increasing concentrations of desflurane. Dogs made apneic with high concentrations of desflurane could be revived with resuscitation even though their mean blood pressures had decreased to 40 mmHg. However, mean arterial pressure at apnea was higher. The MAC multiple for atrial arrest, pulse pressure less than 10 mmHg (pp<10mmHg), and abolition of the QRS complex (no QRS) was lowered and the fatal-anesthetic-to-MAC ratios (i.e., fatal concentration/MAC) of desflurane for pp<10 mmHg and no QRS were elevated.

The dose-dependent decreases in cardiovascular parameters (systemic vascular resistance and arterial blood pressure) caused by desflurane in pigs induced marked increases in the secretion of vasoconstrictive substances (plasma renin activity and vasopressin) which, nevertheless, do not maintain normal blood pressure. Desflurane appeared to also prevent increases in circulating catecholamines, despite significant arterial hypotension.

Desflurane produces dose-dependent ventilator depression. Spontaneously breathing dogs and pigs were exposed to desflurane at 1 MAC on separate

occasions. Pigs were also exposed to desflurane at 1.5 and 2 MAC on separate occasions. In dogs, no periods of apnea or cardiac arrhythmias were observed.

Desflurane in dogs produced respiratory effects. In pigs, there were no significant differences in $p\text{CO}_2$ or respiratory rate between the awake state and 1 or 1.5 MAC of either anesthetic although, as observed in the dogs, a trend towards lower $p\text{CO}_2$ following desflurane was noted. At 2 MAC all the pigs exposed to desflurane were apneic.

A study in pigs evaluated the effects of increasing concentrations of desflurane on pulmonary perfusion, shunt fraction, and arterial oxygen tension (PaO_2) during one-lung ventilation (OLV) where hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV) reduces venous admixture and attenuates the decrease in arterial oxygen tension. *In vitro*, desflurane depressed HPV in a dose-dependent manner. In this *in vivo* study increasing concentrations of desflurane did not impair oxygenation.

Desflurane at 1 and 2 MAC inhibit the duration, amplitude, and frequency of oxytocin-induced myometrial contractions in rats in a dose-dependent manner. The inhibitory potencies of desflurane on isolated strips of pregnant rat myometrium were more sensitive to the inhibitory effects of desflurane than on non-pregnant rat myometrial strips.

Studies conducted in normal pigs and pigs bred to be susceptible to malignant hyperthermia indicate that in common with other volatile anesthetics, desflurane is a trigger for malignant hyperthermia.

4) pharmacodynamic interactions

The EEG effects of desflurane (1.2 MAC) in combination with several adjuvant drugs (succinylcholine, nitrous oxide, fentanyl, naloxone, thiopental, atracurium, edrophonium and atropine) were evaluated in ventilated pigs. Cerebral irritability or epileptogenicity were not observed at any time. Thiopental and fentanyl increased cerebral depression, although in the case of fentanyl, this was only significant while desflurane was present. Naloxone superimposed on fentanyl during anesthesia with desflurane restored baseline activity. There were no significant effects of succinylcholine, nitrous oxide, atracurium, and edrophonium plus atropine on the EEG. There were no differences between the EEG responses during desflurane anesthesia. These adjuvant drugs produced no unanticipated or toxic EEG responses during anesthesia with desflurane.

The cardiovascular effects of desflurane in combination with agents commonly used in anesthetic practice were evaluated in ventilated pigs: succinylcholine (1 and 2 mg/kg), atracurium (0.6 mg/kg), atropine (5 μ g/kg) plus edrophonium (5 mg/kg), fentanyl (50 μ g/kg and 100 μ g/kg), naloxone (100 μ g/kg), nitrous oxide (60%), thiopental (2.5 mg/kg and 5.0 mg/kg). Excepting thiopental, the adjuvants were administered in the order typically used in clinical practice in order not to exclude the potential for adjuvant interaction. Succinylcholine, atracurium, atropine plus edrophonium had no significant effect. Fentanyl was given in amounts that decreased MAC for desflurane by 25%-35%. A dose of 50 μ g/kg IV of fentanyl had no cardiovascular effects, whereas 100 μ g/kg IV modestly increased systemic vascular resistance without changing other variables during desflurane anesthesia. This returned resistance to values not different from those in similar conscious pigs. Fentanyl increases plasma vasopressin in humans and this action could account for the increase in systemic vascular resistance observed. Naloxone during infusion of fentanyl decreased systemic vascular resistance and increased cardiac output during desflurane anesthesia and did not affect mean arterial blood pressure. Thiopental (2.5 and 5.0 mg/kg IV) decreased mean aortic blood pressure, cardiac output, stroke volume, and systemic vascular resistance anesthesia without altering heart rate or left- or right-sided cardiac filling pressures. Thiopental produced a similar dose-related depression of circulation, an effect consistent with the known cardiovascular actions of desflurane. The addition of 60% nitrous oxide to desflurane had no cardiovascular effects. Data indicate that the usual clinical doses of adjuvants commonly administered during anesthesia have no untoward cardiovascular actions during 1.2 MAC desflurane anesthesia in pigs.

Following intravenously infused epinephrine, the cardiovascular effects of desflurane were evaluated in chronically instrumented and mechanically ventilated pigs. Animals were administered desflurane on separate days at two stable end-tidal concentrations (0.7-0.8 and 1.1-1.2 MAC), and epinephrine was infused in progressively increasing rates until premature ventricular contractions (PVCs) were observed. Epinephrine infusions increased mean aortic blood pressure. At the highest MAC multiple, higher aortic blood pressure was observed, and at all rates of infusion, heart rate was lowered. The rates of epinephrine infusion produced lowered PVCs.

3. Pharmacokinetics:

2) absorption

Solubility in blood is a critical factor for induction (uptake) and elimination (recovery) of an anesthetic. Desflurane has low solubility in blood and body tissue, which should produce a more rapid uptake (induction) of and elimination (recovery) from anesthesia, and depth of anesthesia which can be rapidly titratable..

3) distribution

N/A

4) metabolism

The precise mechanism by which desflurane is metabolized is not known. However, since structurally, it is close to isoflurane, it would be reasonable to expect its metabolism to be similar too. Desflurane is thought to be metabolised to some extent by Cytochrome P450 2E1 to trifluoroacetic acid and inorganic fluoride. Trifluoroacetyl chloride metabolite has also been detected.

In an *in vitro* guinea pig liver culture, biotransformation of desflurane was minimal compared with isoflurane. *In vivo* studies were conducted in rats, dogs and pigs and demonstrated that desflurane undergoes only limited metabolism. In rats, fluoride ion metabolites and organic fluoride metabolites were detectable in serum and urine, respectively, at concentrations indistinguishable from those observed in control animals. In beagle dogs following a 3-hr exposure to desflurane, plasma fluoride levels were comparable to the levels in the control group administered oxygen. This observation was maintained at 24-hrs post-exposure. In pigs, plasma fluoride ion levels measured immediately after anesthetic showed no detectable elevation compared with levels measured in awake animals prior to anesthetizing. Four-hours post-anesthetic, fluoride ion concentrations in plasma were 17% higher in the desflurane-treated pigs, compared to the levels detected prior to anesthetizing.

5) excretion

Desflurane is excreted primarily through the lungs, with a very small amount diffusing through the skin and liver. Trifluoroacetic acid metabolite has been detected in the serum and urine following desflurane administration.

6) pharmacokinetic interactions (nonclinical)

N/A

7) other pharmacokinetic studies	N/A
4. Toxicology:	
1) single-dose toxicity	<p>Acute inhalation exposure of mice (CrI:CD-1[ICR]BR strain) and rats (CrI:CD[SD]BR strain) to concentrations of desflurane were conducted using a head-only exposure chamber. In each rodent species, groups of 10 animals (5 male, 5 female) were exposed to desflurane at single chamber concentrations ranging from 10.0 to 15.0% v/v in mice and 13.0 to 20.0 % v/v in rats. Groups of 10 animals (5 male, 5 female) exposed under similar conditions to an atmosphere of oxygen, served as control groups. Survivors of the 4-hour exposure period were observed for 14 days. The median lethal concentration was calculated for each species.</p> <p>All groups became anesthetized during desflurane exposure. Post exposure clinical signs common to both species included ataxia, shallow respiration/labored breathing, unconsciousness/prostration, piloerection and wet fur/fur staining. Although some of these signs are consistent with recovery from anesthesia, others are commonly observed in any experiment in which animals are held in plastic restraint tubes. All signs regressed rapidly post-exposure. The majority of mortalities occurred during the exposure period or shortly thereafter. Macroscopic evaluations post-mortem revealed red or dark lungs (mice and rats) and dark liver (rats), and were considered to be non-specific congestive phenomena associated with cardiopulmonary failure during exposure. There were no treatment-related findings in surviving animals.</p> <p>Cardiorespiratory safety of desflurane was evaluated in beagle dogs and Landrace pigs. In ventilated animals, once a stable end-tide anesthetic concentration had been maintained for 15 minutes, cardiovascular measurements were taken, and then repeated following an increase in anesthetic concentration. This process was repeated until all animals had died. Fatal desflurane concentrations ranged from 7.20% v/v to 19.35% v/v in dogs and 9.80% v/v to 23.9% v/v in pigs.</p> <p>In non-ventilated dogs, increasing desflurane levels decreased arterial pressure, arterial pH, and increased arterial pCO₂ and end-tidal CO₂. Minimal changes in heart rate were observed prior to apnea.</p>

2) toxicity in case of repeated-dose studies	<p>Repeated-Dose (subchronic) studies were conducted in rats for 8 weeks and in dogs for 4 or 8 weeks. A repeated-dose toxicity study of inhalation exposure was conducted in beagle dogs (24 each males and females). These studies showed no signs of morbidity and no mortalities. All animals receiving MAC or multiple MAC exposures of desflurane became anesthetized and rapidly recovered once the anesthetic delivery was terminated.</p> <p>There were no treatment-related effects on body weight gain after repeated exposure to desflurane in rats and dogs. Both species demonstrated reduced food consumption; however, these observations were not desflurane treatment related. No treatment-related findings were determined for hematology, clinical chemistry or urinalysis investigations. No adverse ophthalmic changes were found in either species after 8 weeks of dosing. No consistent organ weight changes were found for rats and dogs receiving desflurane. Microscopic histological examination showed no toxicologically significant findings after 8 weeks of repeated-dose treatment with desflurane.</p>
3) genotoxicity: <i>in vitro</i>	<p>In vitro genotoxicity studies did not demonstrate mutagenicity or chromosomal damage by SUPRANE. Tests for genotoxicity included the Ames mutation assay and the metaphase analysis of human lymphocytes.</p>
genotoxicity <i>in vivo</i> (including additional toxicokinetic assessment)	<p>In vivo genotoxicity studies did not demonstrate mutagenicity or chromosomal damage by SUPRANE. Tests for genotoxicity included the mouse micronucleus assay.</p>
4) carcinogenicity:	<p>Animal carcinogenicity studies have not been performed with SUPRANE (desflurane, USP).</p>
long-term studies	N/A
short-term or medium-term studies	N/A
additional research	N/A
5) reproductive toxicity and toxic effects on offspring development:	<p>No teratogenic effect was observed at approximately 10 and 13 cumulative MAC-Hour exposures at 1 MAC-Hour per day during organogenesis in rats or rabbits. At higher doses increased incidences of post-</p>

	<p>implantation loss and maternal toxicity were observed. However, at 10 MAC-Hours cumulative exposure in rats, about 6% decrease in the weight of male pups was observed at preterm caesarean delivery.</p>
<p>impact on fertility and early embryonic development</p>	<p>Fertility was not affected after 1 MAC-Hour per day exposure (cumulative 63 and 14 MAC-Hours for males and females, respectively). At higher doses, parental toxicity (mortalities and reduced weight gain) was observed which could affect fertility.</p> <p>Rats exposed to desflurane at 1 MAC-Hour per day from gestation day 15 to lactation day 21, did not show signs of dystocia. Bodyweight of pups delivered by these dams at birth and during lactation were comparable to that of control pups. No treatment related behavioral changes were reported in these pups during lactation.</p>
<p>embryotoxicity</p>	<p>Groups of 16 inseminated New Zealand White SPF rabbits were randomly assigned to control or treatment groups. Gravid females were exposed from days 6 through 18 of gestation.</p> <p>The desflurane Low, Mid and High exposure groups received daily 1 anesthetic exposures of desflurane for 0.5, 1 and 3 hours respectively. One mortality occurred in the Chamber Control group. Survival was 100% for the remaining Control and Treatment groups. In general, maternal weight loss for the overall exposure period (gestation day 6 to 19) was observed in all groups.</p> <p>A slight decrease in the number of viable fetuses per litter at the High exposure level may have resulted from treatment; however, this decrease did not attain statistical significance when compared to control values. No teratogenic effect was observed among any of the exposed groups. The no observable effect level of desflurane when administered at an anesthetic concentration (MAC) to gravid New Zealand White SPF rabbits was considered to be 1 hour for both maternal and developmental toxicity.</p>
<p>prenatal and postnatal toxicity</p>	<p>Groups of mated female Crl:CD VAF/Plus rats were randomly assigned to control or treatment groups. Gravid females were exposed from gestation day 15 through lactation day 21. The desflurane Low, Mid and High exposure groups received daily 1 anesthetic exposures of desflurane for 0.5, 1 and 4 hours respectively. Four mortalities occurred during</p>

	<p>exposures in the desflurane High exposure group, while there was 100% survival for all other groups. Treatment-related reduced maternal body weight gains were found for the desflurane High exposure group during gestation day 15-20 through lactation day 7.</p> <p>Pup survival in all treated groups was comparable to the control groups throughout lactation. Pup size throughout lactation for desflurane High exposure were smaller and lighter compared to Control pups. The no observable effect level of desflurane when administered at an anesthetic concentration (MAC) to gravid CrI:CD VAF/Plus rats was considered to be 1 hour for both maternal and developmental toxicity.</p> <p>The nonclinical results indicate that desflurane has low potential to cause reproductive toxicity.</p>
studies in which the medicine is administered to offspring (non-mature animals) and/or evaluated for long-term effects	N/A
6) local tolerability	N/A
7) additional toxicity studies:	<p>A series of comparisons with other inhaled anesthetics was made. Results indicated that desflurane is not toxic to the renal (rat study) or hepatic (rats and pigs studies) systems.</p> <p>Carbon monoxide toxicity caused by degradation of a volatile anesthetic in circuits containing soda lime is well-recognized. A closed anesthetic system was used to investigate potential toxic effects of any anesthetic-soda lime interaction. Sprague-Dawley rats were repeatedly exposed to desflurane. Twenty-four hours after the final exposure, the rats were sacrificed and specimens of brain, lung, heart, liver, kidney, pancreas and duodenum were processed for microscopic evaluation. Histopathological examination did not identify any tissue abnormalities that were treatment-related.</p>
antigenicity (antibody formation)	N/A
immunotoxicity	N/A
study of mechanisms of action	N/A

drug dependence	N/A
metabolite toxicity	N/A
toxicity of impurities	<p>An impurity identified in 2 batches of desflurane, EPY-23-1, was evaluated in mice to establish the LC50 of the impurity and to calculate the risk, if any, to patients. The data demonstrated that the risk to patients exposed to this impurity was negligible to nil.</p>
other	N/A
5. Conclusions on preclinical study(ies)	<p>Desflurane is a very well-established and widely used haloalkene, non-flammable volatile liquid anesthetic, which is structurally related to isoflurane. The nonclinical studies were conducted in a range of animals and all of the toxicology studies were conducted in compliance with the FDA's Good Laboratory Regulations (21 CFR, Part 58).</p> <p>Desflurane has stability against chemical degradation, higher vapour pressure, lower potency and solubility in blood and body tissues, more rapid uptake and elimination, more precise control and rapid titration of anesthesia, and negligible metabolism.</p> <p>Desflurane has advantages over other inhalation anesthetics in that it can be precisely controlled, it has rapid and predictable onset and recovery, favourable pharmacokinetic and pharmacodynamics properties and an acceptable cardiorespiratory safety profile and low potential for toxicity when administered as directed. It also has minimal impairment of cognitive and psychomotor function.</p> <p>The conclusion from this nonclinical assessment is that desflurane has an acceptable safety profile to support use in man when used for the induction and maintenance of anesthesia in adults and for the maintenance of anesthesia in pediatric patients.</p>
Applicant (holder of registration certificate)	<p><i>Jeffrey C. White</i></p> <hr/> <p>(Signature)</p> <p>Jeffrey C. White, Ph.D., D.A.B.T. Vice President, Pre-Clinical Toxicology Baxter Healthcare Corporation</p>

Додаток 29

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

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	Супран, пари для інгаляцій, рідина
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина
2) проведені дослідження:	<input type="radio"/> так <input checked="" type="radio"/> <u>ні</u> якщо ні, обґрунтувати

СУПРАН (десфлуран, Бакстер Хелскеа / Baxter Healthcare) був вперше схвалений Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (FDA) у 1992 році як інгаляційний анестетик для індукції та/або підтримання анестезії при стаціонарній та амбулаторній хірургії у дорослих, та схвалений у Великобританії в 1993 році (Pharmacia). За останні 30 років він був схвалений у понад 60 країнах світу та 22 європейських країнах. Щодо лікарського засобу СУПРАН (десфлуран) є обширний клінічний досвід застосування у людини, а клінічне застосування та безпека цього лікарського засобу як інгаляційного анестетика (у людини та ветеринарії) добре вивчені. Хоча з моменту його первинного затвердження не було проведено жодних нових доклінічних досліджень, про численні дослідження повідомляли в опублікованій загальнодоступній медичній та науковій літературі.

2. Фармакологія:

1) первинна фармакодинаміка

Ефективність десфлурану при інгаляційному введенні визначали на мишах, щурах, кролях, собаках і свинях. Концентрацію, що спричиняла втрату відповіді у 50 % тварин (EC₅₀), визначали у мишей, а МАК (мінімальна альвеолярна концентрація) – у щурів, кроликів, собак і свиней. Для всіх видів тварин десфлуран був 100 % ефективним анестетиком. Було продемонстровано, що летучі анестетики, включаючи десфлуран, з різною силою дії, не викликаючи загибелі клітин, можуть швидко втручатися у фізіологічні схеми синапсу, таким чином, порушувати



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

відповідну збірку ланцюгів у корі головного мозку, що розвивається. Крім того, було показано, що десфлуран викликає зміни в експресії цитозольних білків до 72 годин після анестезії у головному мозку щурів, що вказує на ще невідомі стійкі ефекти.

МАК десфлурану зменшується зі зниженням температури тіла, але МАК повертається до початкового значення, коли тварини знову стають нормотермічними. Тривала анестезія (до 5 годин) у нормотермічних щурів не впливає на МАК. МАК десфлурану знижується під час вагітності у щурів.

Початок анестезії у щурів і мишей схожий для обох анестетиків, але відновлення у всіх видів відбувається швидше для десфлурану, а щури, протестовані на обертовому стрижні (ротарод), швидше відновлюють рухову координацію.

2) вторинна фармакодинаміка

У собак десфлуран спричиняв значне дозозалежне зниження артеріального тиску (від 114 ± 5 до 43 ± 2 мм рт.ст.) (0,5 МАК–2,0 МАК), церебрального судинного опору (від $1,53 \pm 0,21$ до $0,50 \pm 0,03$ мм рт.ст./мл/хв/100 г) (0,5 МАК–2,0 МАК) та системного судинного опору (від 32 ± 2 до 14 ± 1 мм рт.ст./л/хв/м²) (0,5 ГДК–2,0 ГДК) та посилення мозкового кровотоку (від 61 ± 7 до 78 ± 3 мл/хв/100 г) (0,5 МАК–1,5 МАК).

В іншому дослідженні на собаках десфлуран дещо збільшував вироблення спинномозкової рідини (СМР). Виявилось, що десфлуран знижує внутрішньочерепний комплаєнс, якщо тиск СМР був нормальним, і має потенціал підвищувати внутрішньочерепний тиск.

3) фармакологія безпеки

Десфлуран пригнічує електричну активність кори головного мозку залежно від дози у свиней та собак. Було висловлено припущення, що гостра толерантність до десфлурану може розвинути, оскільки пригнічення спалахів, спочатку виявлене на електроенцефалограмі (ЕЕГ) собак у рівноважному стані 2,0 МАК (14,0 %) десфлурану, поверталось приблизно через 30 хвилин до картини безперервної ЕЕГ-активності, пов'язаної з меншими дозами десфлурану. Однак подальші дослідження на свинях не виявили жодних ЕЕГ-доказів толерантності до десфлурану.

Показано, що субхронічна експозиція (30 днів) до анестетичних концентрацій



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

севофлурану та десфлурану (0,1 %, 0,3 % і 0,6%) була пов'язана зі зміною поведінки щурів. З цих трьох лікарських засобів десфлуран був пов'язаний з найнижчими показниками в тестах на навчання та пам'ять. Однак, після 30 днів експозиції десфлураном у вищих концентраціях 0,6 %, 1,2 % та 2,4% (12, 24 та 48 МАК-годин відповідно) у щурів не виявили жодних нейроповедінкових ефектів або змін маси тіла, а також змін у поведінці, просторовому навчанні, запам'ятовуванні, реверсії навчання або просторової локалізації. Спостерігали незначний транзиторний вплив на рівень тривожності та рухову активність, але в це не було токсикологічно значущими.

У собак і свиней, яким проводили штучну вентиляцію легенів і застосовували різні концентрації (від 1,2 до 2,0 МАК для собак і від 0,8 до 1,6 МАК для свиней) десфлурану протягом приблизно 30 хвилин, десфлуран викликав значне залежне від концентрації зниження середнього артеріального тиску, серцевого викиду, частоти серцевих скорочень, хвилинної роботи лівого шлуночка та підвищення тиску наповнення правих і лівих відділів серця. Не повідомляли про серцеві аритмії при застосуванні будь-якого препарату в обох видів, навіть після 3-годинної експозиції 1,25 МАК десфлурану.

Надмірні рівні десфлурану (більше 2 МАК у свиней) можуть спричинити серцево-судинний колапс. Однак ця подія малоімовірна під час спонтанної вентиляції, оскільки вона відбувається при концентраціях, вищих за ті, що спричиняють апное. Десфлуран не викликає ефекту «коронарного обкрадання», який спостерігали при застосуванні інших анестетиків, принаймні у собак. Десфлуран зменшував кровотік через стенозовані, нормальні та оклюзовані ділянки у притомних собак із критичним стенозом коронарної артерії, які перебували на постійному інструментальному моніторингу. Однак, коли артеріальний тиск і частота серцевих скорочень були відновлені до контрольних рівнів, кровотік у ділянці стенозу нормалізувався, що свідчить про те, що десфлуран не спричиняє «коронарного обкрадання».

Спостерігали кардіореспіраторні параметри у спонтанно дихаючих собак при експозиції



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

зростаючими концентраціями десфлурану. Собак з апное під впливом високих концентрацій десфлурану можна було повернути до життя за допомогою реанімаційних заходів, навіть якщо їхній середній артеріальний тиск знизився до 40 мм рт.ст. Однак середній артеріальний тиск при апное був вищим. Кратність МАК для зупинки передсердь, пульсового тиску менше 10 мм рт.ст. та відсутності комплексу QRS (без QRS) була знижена, а співвідношення летальної дії анестетика до МАК (тобто летальна концентрація/МАК) десфлурану при пульсовому тиску < 10 мм рт.ст. та відсутності QRS було підвищеним.

Дозозалежне зниження серцево-судинних параметрів (системного судинного опору та артеріального тиску), спричинене десфлураном у свиней, викликало помітне збільшення секреції судинозвужувальних речовин (активності в плазмі крові реніну та вазопресину), які, тим не менш, не підтримували нормальний артеріальний тиск. Десфлуран також запобігав підвищенню рівнів циркулюючих катехоламінів, незважаючи на значну артеріальну гіпотензію.

Десфлуран викликає дозозалежне пригнічення дихання. Собак та свиней, які спонтанно дихали, піддавали експозиції десфлурану в дозі 1 МАК в окремих випадках. Свиней також піддавали експозиції десфлурану в дозах 1,5 і 2 МАК в окремих випадках. У собак не спостерігали періодів апное або серцевих аритмій.

Десфлуран у собак спричиняв респіраторні ефекти. У свиней не було суттєвих відмінностей за показниками $p\text{CO}_2$ або частоти дихання між станом неспанння та 1 або 1,5 МАК будь-якого з анестетиків, хоча, як і у собак, спостерігали тенденцію до зниження $p\text{CO}_2$ після застосування десфлурану. При 2 МАК десфлурану у всіх свиней спостерігали апное.

У дослідженні на свинях оцінювали вплив зростаючих концентрацій десфлурану на легеневу перфузію, фракцію шунта та тиск кисню в артеріальній крові ($P\text{aO}(2)$) під час вентиляції однією легенею (ВОЛ), де гіпоксична легенева вазоконстрикція (ГЛВ) зменшує венозну домішку та послаблює зниження артеріального тиску кисню. *In vitro* десфлуран пригнічував ГЛВ у дозозалежний спосіб. У цьому дослідженні *in vivo*



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

	<p>підвищення концентрації десфлурану не погіршувало оксигенацію.</p> <p>Десфлуран у концентраціях 1 та 2 МАК пригнічує тривалість, амплітуду та частоту окситоцин-індукованих скорочень міометрія у щурів у дозозалежний спосіб. Інгібуючий потенціал десфлурану на ізольованих смужках міометрія вагітних самок щурів був більш чутливим до інгібуючої дії десфлурану, ніж на смужках міометрія невагітних самок щурів.</p> <p>Дослідження, проведені на нормальних свинях і виведених свинях зі схильністю до розвитку злаякісної гіпертермії, вказують на те, що, як і інші летучі анестетики, десфлуран є тригером злаякісної гіпертермії.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	<p>Вплив десфлурану (1,2 МАК) у комбінації з кількома допоміжними препаратами (сукцинілхолін, закис азоту, фентаніл, налоксон, тіопентал, атракуріум, едрофоній та атропін) на ЕЕГ оцінювали у вентильованих свиней. Церебральну подразливість або епілептогенність не спостерігали у жодному випадку. Тіопентал і фентаніл посилювали пригнічення мозкової діяльності, хоча у випадку з фентанілом це було значним лише за наявності десфлурану. Налоксон, що накладається на фентаніл під час анестезії десфлураном, відновлював початкову активність. Сукцинілхолін, закис азоту, атракурій та едрофоній плюс атропін не мали значного впливу на ЕЕГ. Не було яких-небудь відмінностей між ЕЕГ-відповідями під час анестезії десфлураном. Ці допоміжні препарати не спричиняли непередбачуваних або токсичних ЕЕГ-відповідей під час анестезії десфлураном.</p> <p>Серцево-судинні ефекти десфлурану в комбінації з препаратами, які зазвичай застосовують в анестезіологічній практиці, оцінювали у вентильованих свиней: сукцинілхолін (1 і 2 мг/кг), атракуріум (0,6 мг/кг), атропін (5 мкг/кг) плюс едрофоній (5 мг/кг), фентаніл (50 мкг/кг і 100 мкг/кг), налоксон (100 мкг/кг), закис азоту (60 %), тіопентал (2,5 мг/кг і 5,0 мг/кг). За винятком тіопенталу, допоміжні препарати вводили у порядку, який зазвичай застосовують у клінічній практиці, щоб не виключити потенційну взаємодію допоміжних препаратів. Сукцинілхолін, атракурій, атропін плюс едрофоній не мали</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ**

КІНАУРСЬ Н.В.

суттєвого ефекту. Фентаніл вводили в кількостях, які знижували МАК десфлурану на 25–35 %. Доза 50 мкг/кг в/в фентанілу не мала серцево-судинних ефектів, тоді як 100 мкг/кг в/в помірно підвищувала системний судинний опір без зміни інших показників під час анестезії десфлураном. Це повернуло опір до значень, що не відрізняються від аналогічних показників у притомних свиней. Фентаніл підвищує рівень вазопресину в плазмі крові людини і ця дія може пояснювати збільшення системного судинного опору, який спостерігали. Налоксон під час інфузії фентанілу знижував системний судинний опір і збільшував серцевий викид під час анестезії десфлураном і не впливав на середній артеріальний тиск. Тіопентал (2,5 і 5,0 мг/кг в/в) знижував середній аортальний тиск, серцевий викид, ударний об'єм і системний судинний опір анестезії без зміни частоти серцевих скорочень або тиску наповнення лівого чи правого відділів серця. Тіопентал спричиняв аналогічне дозозалежне пригнічення кровообігу, що відповідає відомим серцево-судинним ефектам десфлурану. Додавання 60 % закису азоту до десфлурану не спричиняло серцево-судинні ефекти. Дані вказують на те, що звичайні клінічні дози допоміжних препаратів, які зазвичай застосовують під час анестезії, не мають несприятливого впливу на серцево-судинну систему під час анестезії десфлураном у дозі 1,2 МАК у свиней.

Після внутрішньовенного введення епінефрину оцінювали серцево-судинні ефекти десфлурану у свиней, які перебували на постійному інструментальному моніторингу та механічній вентиляції легень. Тваринам вводили десфлуран в окремі дні у двох стабільних концентраціях наприкінці видиху (0,7–0,8 і 1,1–1,2 МАК), а епінефрин інфузували з прогресивно зростаючою швидкістю, доки не спостерігали передчасні шлуночкові скорочення (ПШС). Інфузії епінефрину підвищували середній аортальний тиск. При найвищій кратності ГДК спостерігали підвищення аортального тиску та при всіх швидкостях інфузії частота серцевих скорочень знижувалася. Швидкість інфузії епінефрину спричиняла зниження ПШС.

3. Фармакокінетика:



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

2) всмоктування	Розчинність у крові є критичним фактором для індукції (поглинання) та елімінації (виведення) анестетика. Десфлуран має низьку розчинність у крові та тканинах організму, що має сприяти швидшому поглинанню (індукції) та виведенню (відновленню) після анестезії, а також глибини анестезії, яку можна швидко титрувати.
3) розподіл	Н/Д
4) метаболізм	<p>Точний механізм метаболізму десфлурану невідомий. Однак, оскільки структурно він близький до ізофлурану, було б доцільним очікувати, що його метаболізм також буде подібним. Вважається, що десфлуран певною мірою метаболізується цитохромом P450 2E1 до трифтороцтової кислоти та неорганічного фтору. Також було виявлено метаболіт трифтороацетилхлорид.</p> <p>У культурі печінки морських свинок <i>in vitro</i> біотрансформація десфлурану була мінімальною порівняно з ізофлураном. Дослідження <i>in vivo</i>, проведені на щурах, собаках і свинях, показали, що десфлуран зазнає лише обмеженого метаболізму. У щурів метаболіти іонів фтору та органічні метаболіти фтору були виявлені у сироватці крові та сечі, відповідно, у концентраціях, які не відрізнялися від тих, які спостерігали у контрольних тварин. У собак породи бігль після 3-годинної експозиції десфлурану рівні фтору в плазмі крові були порівнянними з рівнями в контрольній групі, яка отримувала кисень. Це спостереження зберігалося протягом 24 годин після експозиції. У свиней рівні іонів фтору в плазмі крові, виміряні відразу після анестезії, не демонстрували помітного підвищення порівняно з рівнями, виміряними у притомних тварин перед анестезією. Через чотири години після анестезії концентрація іонів фтору в плазмі крові була на 17 % вищою у свиней, яким вводили десфлуран, порівняно з рівнями, визначеними перед анестезією.</p>
5) виведення	Десфлуран виводиться переважно через легені, дуже невелика кількість дифундує через шкіру та печінку. Метаболіт (трифтороцтова кислота) був



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

КІНАУРСЬКА Н.В.

	виявлений у сироватці крові та сечі після введення десфлурану.
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Н/Д
7) інші фармакокінетичні дослідження	Н/Д
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	<p>Гостру інгаляційну експозицію у мишей (штам CrI:CD-1[ICR]BR) та щурів (штам CrI:CD[SD]BR) різними концентраціями десфлурану проводили з використанням камери для експозиції тільки на голову. Для кожного виду гризунів групи з 10 тварин (5 самців і 5 самок) зазнавали експозиції десфлурану в одній камері у концентраціях від 10,0 до 15,0 % за об'ємом для мишей і від 13,0 до 20,0 % за об'ємом для щурів. Групи з 10 тварин (5 самців і 5 самок), які зазнавали експозиції в аналогічних умовах в атмосфері кисню, слугували контрольними групами. Тварин, які вижили після 4-годинної експозиції, спостерігали протягом 14 днів. Для кожного виду була розрахована медіанна летальна концентрація.</p> <p>Всі групи були анестезовані під час експозиції десфлурану. Клінічні ознаки після експозиції, спільні для обох видів, включали атаксію, поверхнєве дихання/утруднене дихання, втрату свідомості/простацію, пілоерекцію та мокре хутро/забарвлення хутра. Хоча деякі з цих ознак узгоджуються з відновленням після анестезії, інші зазвичай спостерігаються в будь-якому експерименті, в якому тварин утримують у пластикових утримувальних трубках. Всі ознаки швидко регресували після експозиції. Більшість летальних випадків сталися під час періоду експозиції або незабаром після нього. Макроскопічні дослідження після смерті виявили червоні або темні легені (у мишей і щурів) і темну печінку (у щурів), які були розцінені як неспецифічні застійні явища, пов'язані з серцево-легеневою недостатністю під час експозиції. У тварин, що вижили, не було виявлено жодних симптомів, пов'язаних з лікуванням.</p>



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

	<p>Кардіореспіраторну безпеку десфлурану оцінювали у собак породи бігль та свиней породи ландрас. У вентильованих тварин після підтримання стабільної концентрації анестетика наприкінці видиху протягом 15 хвилин проводили вимірювання серцево-судинної системи, а потім повторювали вимірювання після збільшення концентрації анестетика. Цей процес повторювали доти, доки всі тварини не гинули. Летальні концентрації десфлурану становили від 7,20 % до 19,35 % за об'ємом у собак і від 9,80 % до 23,9 % за об'ємом у свиней.</p> <p>У невентильованих собак підвищення рівня десфлурану знижувало артеріальний тиск, рН артеріальної крові та підвищувало рСО₂ артеріальної крові та концентрацію СО₂ наприкінці видиху. Мінімальні зміни частоти серцевих скорочень спостерігали перед апное.</p>
<p>2) дослідження токсичності у разі повторних введень</p>	<p>Дослідження повторних доз (субхронічних) проводили на щурах протягом 8 тижнів та на собаках протягом 4 або 8 тижнів. Дослідження токсичності повторних доз при інгаляційній експозиції було проведено на собаках породи бігль (по 24 особини чоловічої та жіночої статі). Ці дослідження не виявили жодних ознак захворюваності та летальних випадків. Усі тварини, які отримували МАК десфлурану або багаторазову експозицію МАК десфлурану, були анестезовані та швидко одужали після припинення подачі анестетика.</p> <p>Після повторних експозицій десфлурану у щурів і собак не виявили жодного пов'язаного з лікуванням впливу на приріст маси тіла. Обидва види тварин продемонстрували зниження споживання їжі, однак ці спостереження не були пов'язані з лікуванням десфлураном. Гематологічні, клінічні біохімічні дослідження, а також дослідження сечі не виявили жодних змін, пов'язаних з лікуванням. Негативні офтальмологічні зміни не виявили у жодного виду тварин після 8 тижнів дозування. У щурів і собак, які отримували десфлуран, не виявили послідовних змін маси органів. Мікроскопічне гістологічне дослідження не виявило токсикологічно значущих результатів після 8 тижнів повторного введення десфлурану.</p>



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

3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	Дослідження генотоксичності <i>in vitro</i> не продемонстрували мутагенних властивостей або лікарським засобом СУПРАН. Тести на генотоксичність включали аналіз мутацій Еймса та метафазний аналіз лімфоцитів людини.
генотоксичність <i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Дослідження генотоксичності <i>in vivo</i> не продемонстрували мутагенних властивостей або хромосомного пошкодження лікарським засобом СУПРАН. Тести на генотоксичність включали мікроядерний тест на мишах.
4) канцерогенність:	Дослідження канцерогенності у тварин не проводили з лікарським засобом СУПРАН (десфлуран, фарм.США).
довгострокові дослідження	Н/Д
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Н/Д
додаткові дослідження	Н/Д
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Не спостерігали тератогенного ефекту при кумулятивній експозиції приблизно 10 та 13 МАК-годин по 1 МАК-годині на добу під час органогенезу у щурів та кролів. При вищих дозах спостерігали підвищення частоти випадків постімплантаційної загибелі та материнської токсичності. Однак при кумулятивній експозиції 10 МАК-годин у щурів спостерігали зменшення ваги дитинчат-самців приблизно на 6 % при передчасних пологах шляхом кесаревого розтину.
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Не спостерігали впливу на фертильність після експозиції 1 МАК-година/добу (кумулятивна експозиція 63 і 14 МАК-годин для самців та самок відповідно). При вищих дозах спостерігали токсичність для тварин-батьків (смертність і зниження приросту маси тіла), що могло вплинути на фертильність. У щурів, які зазнавали експозиції десфлурану в дозі 1 МАК-година на добу з 15-го дня вагітності до 21-го дня лактації, не спостерігали ознак порушення родової діяльності. У самок маса тіла потомства при народженні та під час лактації була порівнянною з контрольним потомством. Під час



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

	<p>лактації у цього потомства не спостерігали жодних змін у поведінці, пов'язаних з лікуванням.</p>
<p>ембріотоксичність</p>	<p>Групи із 16 запліднених новозеландських білих SPF кроликів були випадковим чином розподілені на контрольну та лікувальну групи. Запліднених самок піддавали експозиції з 6-го по 18-й день вагітності.</p> <p>Групи з низьким, середнім і високим рівнем експозиції десфлурану отримували щодня 1 анестезуючу експозицію десфлурану протягом 0,5, 1 і 3 годин відповідно. Один летальний випадок стався у групі камерного контролю. Вживаність становила 100 % в інших групах контролю та лікування. Загалом, у всіх групах спостерігали втрату маси тіла матерів за весь період експозиції (з 6-го по 19-й день вагітності).</p> <p>Незначне зменшення кількості життєздатних плодів у посліді при високому рівні експозиції могло бути наслідком лікування; однак це зменшення не досягло статистичної значущості порівняно з контрольними значеннями. Тератогенний ефект не спостерігали у жодній з груп, що зазнали експозиції. Рівень відсутності спостережуваного ефекту десфлурану при введенні в анестезуючій концентрації (МАК) дорослим новозеландським білим SPF кролям вважався, що становив 1 годину як для материнської токсичності, так і для токсичної дії на розвиток плодів.</p>
<p>пренатальна і постнатальна токсичність</p>	<p>Групи спарених самок щурів Crl:CD VAF/Plus були випадковим чином розподілені на контрольну та лікувальну групи. Вагітних самок піддавали експозиції з 15-го дня вагітності до 21-го дня лактації. Групи з низьким, середнім та високим рівнем експозиції десфлурану отримували щодня 1 анестезуючу експозицію десфлурану протягом 0,5, 1 та 4 годин відповідно. Чотири летальні випадки сталися під час експозиції у групі з високим рівнем експозиції десфлурану, тоді як в усіх інших групах зафіксували 100 % виживаність. Пов'язане з лікуванням зниження приросту маси тіла матерів виявили у групі з високим рівнем експозиції десфлурану у період з 15-20-го дня вагітності до 7-го дня лактації.</p>



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

	<p>Вживаність потомства у всіх досліджуваних групах була порівняною з контрольними групами впродовж усього періоду лактації. Розмір потомства під час лактації за високої експозиції десфлурану був меншим і легшим порівняно з потомством у контролі. Рівень відсутності спостережуваного ефекту десфлурану при введенні в анестезуючій концентрації (МАК) вагітним самкам щурів Crl:CD VAF/Plus вважався, що становить 1 годину як для материнської токсичності, так і для токсичної дії на розвиток плодів.</p> <p>Доклінічні дані вказують на те, що десфлуран має низький потенціал репродуктивної токсичності.</p>
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Н/Д
б) місцева переносимість	Н/Д
7) додаткові дослідження токсичності:	<p>Проводили ряд порівнянь з іншими інгаляційними анестетиками. Результати показали, що десфлуран не є токсичним для ниркової (дослідження на щурах) або печінкової (дослідження на щурах і свинях) систем.</p> <p>Токсичність монооксиду вуглецю, спричинена деградацією летучого анестетика в контурах, що містять гашене вапно, є загально визнаною. Закрити анестезіологічну систему використовували для дослідження потенційних токсичних ефектів будь-якої взаємодії анестетика з гашеним вапном. Щурів лінії Спрег-Доулі багаторазово піддавали експозиції десфлурану. Через 24 години після останньої експозиції щурів умертвляли, а зразки мозку, легенів, серця, печінки, нирок, підшлункової залози та дванадцятипалої кишки обробляли для мікроскопічної оцінки. Гістопатологічне дослідження не виявило жодних тканинних аномалій, пов'язаних з лікуванням.</p>
антигенність (утворення антитіл)	Н/Д
імунотоксичність	Н/Д



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

дослідження механізмів дії	Н/Д
лікарська залежність	Н/Д
токсичність метаболітів	Н/Д
токсичність домішок	Домішку, виявлену в 2 партіях десфлурану, ЕРУ-23-1, оцінювали на мишах для встановлення LC50 домішки та розрахунку ризику, якщо такий є, для пацієнтів. Дані показали, що ризик для пацієнтів, які зазнали експозиції цієї домішки, був незначним або нульовим.
інше	Н/Д
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Десфлуран - це добре відомий та широко застосовуваний галоалкен, незаймистий летучий рідкий анестетик, який структурно пов'язаний з ізофлураном. Доклінічні дослідження проводили на різних видах тварин, а всі токсикологічні дослідження проводили відповідно до Настанови FDA з належної лабораторної практики (21 CFR, частина 58).</p> <p>Десфлуран стійкий до хімічної деградації, має вищий тиск пари, нижчу активність та розчинність у крові та тканинах організму, більш швидке поглинання та виведення, більш точний контроль і швидке титрування анестезії, а також незначний метаболізм.</p> <p>Десфлуран має переваги щодо інших інгаляційних анестетиків в тому, що його можна точно контролювати, він має швидкий та передбачуваний початок анестезії та відновлення, сприятливі фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості, прийнятний профіль безпеки для серцево-дихальної системи та низький потенціал токсичності при застосуванні за призначенням. Він також має мінімальний вплив на когнітивні та психомоторні функції.</p> <p>Висновок цієї доклінічної оцінки полягає в тому, що десфлуран має прийнятний профіль безпеки для застосування у людини для індукції та підтримання анестезії у дорослих і для підтримання анестезії у педіатричних пацієнтів.</p>



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

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

[Джефрі С. Уайт]
(підпис)

Джефрі С. Уайт, доктор філософії,
дипломант Американської ради з
токсикології, віце-президент, доклінічна
токсикологія, Бакстер Хелскеа
Корпорейшн
(П.І.Б.)



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
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 1

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	I-653 MAC Awake Study in Humans; I-653-01				
6. Phase of clinical research	Phase I				
7. Time frame of clinical research	21 Sep 1988 – 12 Oct 1988				
8. Countries where the clinical research was conducted	United Kingdom				
9. The number of persons under investigation:	Planned: no data available Actual: Entered – 11 subjects Completed – 11 subjects				
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To determine the relative potency, the MAC-awake and MAC equivalent, and safety of low concentration of desflurane in healthy volunteers.				

<p>11. Clinical research design</p> <p>12. Main inclusion criteria</p>	<p>Single centre, open label, non-comparative</p> <ul style="list-style-type: none"> • Healthy adult male volunteers, aged from 21 to 35 years, with an American Society of Anesthesiologists (ASA) status of I. • Normal health as evidenced by history and physical exam. • Normal results of ECG, urine and blood analyses
<p>13. Test medicinal product, method of administration, efficiency</p>	<p>Name of investigational medicinal product: Suprane®</p> <p>Name of Active Ingredient: Desflurane</p> <p>Dosage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The initial test dose was to be 1.8% inspired (1.6% end-tidal) desflurane concentration. • Maximum dose 5.4% end-tidal desflurane concentration. <p>Administration: Desflurane is a nonflammable liquid administered via vaporizer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Initially, the volunteer was to receive 1.8% inspired (1.6% end-tidal) concentration of desflurane. After completion of 30 minutes of washin, the subject was asked to respond to commands. • If the subject failed to respond to command, the alveolar concentration was to be lowered by 0.8%, held constant for 15 minutes and again instructed to respond to commands. If the subject responded appropriately, the end-tidal concentration was increased by 0.8%. • This concentration was held constant for 15 minutes and the process of instruction-response repeated. • The step increase in concentration was to be repeated until instructions did not elicit a positive response.
<p>14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency</p>	<p>N/A</p>
<p>15. Concomitant therapy</p>	<p>The protocol made no provisions to exclude concomitant therapy during the course of the study. The subjects were prohibited from taking all drugs, including over-the-counter drugs,</p>

16. Efficacy evaluation criteria	<p>alcohol, tobacco and caffeine for 24 hours prior to study entry.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MAC-awake • MAC equivalent
17. Safety assessment criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Adverse events (AEs) and laboratory tests (hematologic, renal and hepatic function). • Cardiovascular function, consisting of heart rate, blood pressure, and ECG. • Respiratory parameters.
18. Statistical methods	<p>The demographic data, including age, race, sex, ASA status, height were summarized.</p> <p>Efficacy: MAC-awake and MAC equivalent were calculated, listed and summarized. Mean, median and 95% confidence limits were calculated.</p> <p>Safety: Adverse events were organized into body system and pathophysiology hierarchies using the Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms (COSTART) developed by the U.S. Food and Drug Administration (FDA). All treated subjects were included in the assessment of safety. Adverse events and corresponding incidences listed by both body system and COSTART term are presented.</p> <p>Changes in laboratory data values from baseline were analysed by paired t-tests.</p> <p>Statistical significance was declared if $p < 0.05$</p>
19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)	<p>The mean age was 26.4 years, range 21 to 35 years.</p>
20. Efficiency results	<ul style="list-style-type: none"> • The mean desflurane MAC-awake concentration was 2.36% (95% Confidence Interval: 2.69-2.03) and the median 2.05%. • The mean desflurane MAC equivalent concentration was 4.59% ((5% Confidence Interval: 4.96-4.22) and the median 4.25%.
21. Safety results	<p>Adverse events (AEs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Six out of 11 subjects reported AEs. • The most frequently occurring AEs associated with desflurane were those involving the nervous

system (headache, lightheadedness, disorientation and dizziness) and the digestive system (nausea). These reactions are commonly associated with the administration of potent inhalation agents and were reported as probably related to study drug by the investigator.

- The severity of all the reported events was classified as mild.
- There were no deaths or dropouts due to adverse events during the study.

Laboratory Values

- There were statistically significant laboratory changes during the trial. None were judged to be of clinical importance by the investigator.
- The investigator attributed the elevations in CPK to be related to skeletal muscle contractions associated with the muscular activity of the volunteers.
- The raised values for albumin were attributed to the effect of the tourniquet which can cause venous sludging.
- There were no abnormalities in hepatic function.

Cardiovascular function

- There were minimal changes in heart rate and blood pressure from baseline.
- There were no clinically significant abnormalities in ECG.

Respiratory function

- There were dose-dependent increases in end-tidal CO₂ (respiratory depression) and respiratory rate.

22. Conclusion (evaluation)

- The mean MAC-awake concentration was 2.36% (median 2.05%) and the mean desflurane MAC equivalent was 4.59% (median 4.25%).
- All reported adverse events were classified as mild. The most frequently occurring AEs probably related to desflurane were those involving the nervous system, these are commonly associated with the administration of potent inhalation agents.
- There were no clinically important laboratory changes. No abnormalities in hepatic function.
- Changes in blood pressure and heart rate from baseline were minimal.
- Dose dependent respiratory depression and increases in respiratory rate were observed.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 10:45 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 № 1

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:	✓	так	о	ні	якщо ні, обґрунтувати
	Н/Д				
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	I-653 MAC Дослідження за участю людей з визначення мінімальної альвеолярної концентрації (МАК) пробудження; I-653-01				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I				
7. Період проведення клінічного випробування	3 21 вересня 1988 року до 12 жовтня 1988 року				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Об'єднане Королівство				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: дані відсутні Фактична: були включені в дослідження – 11 добровольців Завершили дослідження – 11 добровольців				



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

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити відносну активність, МАК пробудження та еквівалентну МАК, а також безпеку низької концентрації десфлурану у здорових добровольців.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове відкрите непорівняльне дослідження
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Здорові дорослі добровольці чоловічої статі віком від 21 до 35 років, які мають статус І за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА). • Нормальний стан здоров'я, підтверджений анамнезом і фізикальним оглядом. • Нормальні результати ЕКГ, аналізів сечі та крові
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва досліджуваного лікарського засобу: Супран®</p> <p>Назва діючої речовини: десфлуран</p> <p>Дозування:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Початкова тестова доза повинна була становити концентрацію 1,8 % десфлурану під час вдиху (1,6 % в кінці видиху). • Максимальна доза – концентрація десфлурану 5,4 % в кінці видиху. <p>Спосіб застосування: Десфлуран – це негорюча рідина, що вводиться з використанням випарника</p> <ul style="list-style-type: none"> • Спочатку доброволець повинен був отримати десфлуран в концентрації 1,8 % під час вдиху (1,6 % в кінці видиху). Після завершення 30-хвилинної фази накопичення випробуваного просили реагувати на команди. • Якщо випробуваний не реагував на команди, концентрацію в альвеолах знижували на 0,8 %, підтримували постійною протягом 15 хвилин і знову просили реагувати на команди. Якщо випробуваний реагував відповідним чином, концентрація в кінці видиху збільшувалася на 0,8 %. • Ця концентрація підтримувалася постійною протягом 15 хвилин, і процес «інструкція-відповідь» повторювався. • Поетапне підвищення концентрації повинно було повторюватися до тих пір поки



**ПЕРЕКЛАД ВРІВНЮЄ
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЄ
КІНАУРСЬКА Н.В.**

	отримання позитивної відповіді на інструкцію не припиняється.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Н/Д
15. Супутня терапія	Протокол не містив вимог стосовно виключення супутньої терапії в ході дослідження. Випробовуваним було заборонено приймати будь-які препарати, включаючи безрецептурні препарати, алкоголь, кофеїн, палити тютюн протягом 24 годин до включення в дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • МАК пробудження • Еквівалентна МАК
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Небажані явища (НЯ) і лабораторні аналізи (гематологічні, функції нирок і печінки). • Серцево-судинна функція, включаючи частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск і ЕКГ. • Параметри дихання.
18. Статистичні методи	<p>Були узагальнені демографічні дані, включаючи вік, расу, стать, статус за шкалою АТА, зріст.</p> <p>Ефективність: Були розраховані, викладені та узагальнені значення МАК пробудження та еквівалентної МАК. Були розраховані середнє значення, медіана і 95 % довірчі інтервали.</p> <p>Безпека: Побічні явища були викладені за системами організму та патофізіологічною ієрархією з використанням кодових символів із тезауруса термінів побічних реакцій (COSTART), розробленого Управлінням за продуктами й ліками США (FDA). Усі проліковані добровольці були включені в оцінку безпеки. Представлені небажані явища і відповідні частоти перераховані як за системами організму, так і за термінами COSTART.</p> <p>Зміни значень лабораторних показників порівняно з вихідними рівнями були</p>



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

	<p>проаналізовані за допомогою парних t-критеріїв.</p> <p>Статистична значимість декларувалася при $p < 0,05$</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Середній вік становив 26,4 року, у діапазоні від 21 до 35 років.
20. Результати ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Середня концентрація МАК пробудження десфлурану становила 2,36 % (95 % довірчий інтервал: 2,69–2,03), а медіана 2,05 %. • Середня еквівалентна МАК концентрація десфлурану становила 4,59 % (95 % довірчий інтервал: 4,96–4,22), а медіана 4,25 %.
21. Результати безпеки	<p>Небажані явища (НЯ)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Шість з 11 добровольців мали НЯ. • Найбільш частими побічними явищами, пов'язаними з десфлураном, були ті, що стосувалися нервової системи (головний біль, запаморочення, дезорієнтація та головокружіння) та травної системи (нудота). Ці реакції, як правило, були пов'язані із застосуванням потужних інгаляційних засобів, і дослідник повідомив, що вони, ймовірно, пов'язані з досліджуваним препаратом. • Тяжкість усіх зареєстрованих явищ була класифікована як легка. • Під час дослідження не було летальних випадків або виключення з дослідження через небажані явища. <p>Лабораторні показники</p> <ul style="list-style-type: none"> • У ході дослідження спостерігалися статистично значущі лабораторні зміни. Жодна з них не була оцінений дослідником як клінічно значуща. • Дослідник пояснив підвищення рівня КФК скороченнями скелетних м'язів, пов'язаними з м'язовою активністю добровольців. • Підвищені значення альбуміну були пояснені дією джгута, який може викликати агрегацію у венах. • Порушень функції печінки виявлено не було. <p>Серцево-судинна функція</p> <ul style="list-style-type: none"> • Спостерігалися мінімальні зміни частоти серцевих скорочень і артеріального тиску в



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗА ЛАНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНОСТЮ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КИНАУРІВ Н.В.**

	<p>порівнянні з вихідним рівнем.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Клінічно значущих відхилень на ЕКГ виявлено не було. <p>Дихальна функція</p> <ul style="list-style-type: none"> • Спостерігалось дозозалежне збільшення концентрації CO₂ в кінці видиху (пригнічення дихання) і частоти дихання.
22. Висновок (заключення)	<ul style="list-style-type: none"> • Середня концентрація МАК пробудження становила 2,36 % (медіана 2,05 %), а середня еквівалентна МАК десфлурану становила 4,59 % (медіана 4,25 %). • Усі зареєстровані небажані явища були класифіковані як легкі. Найчастішими НЯ, ймовірно пов'язаними з десфлураном, були ті, які стосувалися нервової системи, вони зазвичай пов'язані із застосуванням потужних інгаляційних засобів. • Клінічно значущих лабораторних змін виявлено не було. Жодних порушень функції печінки виявлено не було. • Зміни артеріального тиску та частоти серцевих скорочень порівняно з вихідним рівнем були мінімальними. • Спостерігалось дозозалежне пригнічення дихання та збільшення частоти дихання.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підпис: Джессіка Сватек</p> <p>Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 18.01.2024 18:45 CST</p> <p>Е-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 2

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	I-653 MAC Study In Patients I-653-02				
6. Phase of clinical research	Phase I				
7. Time frame of clinical research	27 December 1988 – 16 Aug 1989				
8. Countries where the clinical research was conducted	United States				
9. The number of persons under investigation:	Planned: 60 subjects Completed: 46 subjects				
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To determine the MAC value for I-653 in 100% oxygen and in 60% to 70% nitrous oxide and 30% to 40% oxygen.				

11. Clinical research design	Open-label, non-comperetive, parallel study stratified with sequential dose design
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Age: 18 to 65 years • Sex: Male and Female (> 1 year post-menopausal or surgically sterile). • ASA Status: I or II
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	<p>Desflurane/initial dose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desflurane 5.0% /O2 100% • Desflurane 5.5% /O2 100% • Desflurane 2.0% /N2O 60-70% /O2 30-40% • Desflurane 2.2% /N2O 60-70% /O2 30-40%
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	N/A
15. Concomitant therapy	<p>The patients were prohibited from taking over-the-counter drugs, recreational drugs, alcohol, tobacco and caffeine for 24 hours prior to study entry. No preoperative barbiturates or narcotics were allowed. Antidepressant drugs, anti-inflammatory drugs (within 10 days), antibiotics/antihistamine (within 2 days) were not allowed. When clinically indicated, patients received succinylcholine (1.0-1.5 mg/kg) to facilitate and expedite intubatio</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p>The anesthetic potency of desflurane was determined by observing the response to incision at a specified end-tidal concentration of desflurane for each patient. A positive response was defined as purposeful movements of an extremity or the head within the minute after the incision.</p>
17. Safety assessment criteria	<p>Clinical adverse events and laboratory tests evaluating hematologic, serum chemistry and urinalysis tests</p>
18. Statistical methods	<p>Demographic data was summarized by treatment group and by age stratum. The mean, median and range MAC I-653 were given by treatment group and by age stratum. Cardiovascular function, respiratory parameters, inspired agent concentration,</p>

end-tidal agent concentration were also presented by treatment group and by age stratum. 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, treatment group and by age stratum.

The derivation of MAC was done using the average of the midpoint concentration of each independent pairs of patients which involved a cross-over (a pair of patients including one who moves and one who does not move in response to incision). Only descriptive statistics and graphic displays were given.

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

Within the younger group (18-30 years), the mean ages were 25.9 and 25.0 years for O₂/I-653 and N₂O/O₂/I-653 groups respectively. For the older group (31-65 years), the mean ages were 47.2 and 42.9 years for O₂/I-653 and N₂O/O₂/I-653 groups respectively.

20. Efficiency results

The results show that the younger patients (18-30 years old) have a higher MAC (7.25%) compared with the older patients (31-65 years old, MAC - 6.00%). The concomitant administration of N₂O reduced MAC to 4.00% and 2.83% in the younger and older patients respectively, or a MAC reduction of 45-53%. The effects of age and nitrous oxide on MAC of I-653 reported in this clinical trial are comparable to isoflurane

21. Safety results

The most frequently observed adverse events were those associated with the cardiovascular system (bradycardia). This is commonly associated with the administration of potent inhalation agents and was reported as possibly related to I-653 by the investigator. The incidence of symptoms reported postoperatively such as nausea, headache, vertigo, vomiting and myalgia was the expected outcome for the patient population and the surgical procedures involved.

22. Conclusion (evaluation)

Desflurane provided clinically acceptable anesthesia with or without the use of nitrous oxide in patients aged 18-65 years. As seen with other volatile anesthetic agents, the addition of nitrous oxide decreased the MAC of desflurane.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 18:45 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 № 2

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина				
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія				
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія				
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження МАК I-653 у пацієнтів I-653-02				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I				
7. Період проведення клінічного випробування	3 27 грудня 1988 року По 16 серпня 1989 року				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 60 пацієнтів Завершили дослідження: 46 пацієнтів				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити значення МАК для I-653 в 100 % кисні та у закису азоту від 60 % до 70 % і кисні від 30 % до 40 %.				
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, непорівняльне, паралельне, стратифіковане дослідження з дизайном послідовних доз.				
12. Основні критерії включення					



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

	<ul style="list-style-type: none"> • Вік: від 18 до 65 років. • Стать: чоловіки та жінки (> 1 року в постменопаузі або хірургічно стерильні). • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) I або II.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Десфлуран / початкова доза:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Десфлуран 5,0 % / O₂ 100 %. • Десфлуран 5,5 % / O₂ 100 %. • Десфлуран 2,0 % / N₂O 60–70 % / O₂ 30–40 %. • Десфлуран 2,2 % / N₂O 60–70 % / O₂ 30–40 %.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Н/З
15. Супутня терапія	Пацієнтам було заборонено приймати безрецептурні лікарські засоби, рекреаційні наркотичні засоби, алкоголь, тютюн і кофеїн протягом 24 годин до початку дослідження. Не дозволялося приймати передопераційні барбітурати або наркотичні засоби. Антидепресанти, протизапальні засоби (протягом 10 днів), антибіотики/антигістамінні засоби (протягом 2 днів) були заборонені. За клінічними показаннями пацієнти отримували сукцинілхолін (1,0–1,5 мг/кг) для полегшення та прискорення інтубації.
16. Критерії оцінки ефективності	Анестезуючу потужність десфлурану визначали шляхом спостереження за реакцією на розріз при визначеній концентрації десфлурану наприкінці видиху для кожного пацієнта. Позитивну відповідь визначали як цілеспрямовані рухи кінцівки або голови протягом хвилини після розрізу.
17. Критерії оцінки безпеки	Клінічні небажані явища та лабораторні тести з оцінки гематології, біохімічних показників сироватки крові та аналізи сечі.
18. Статистичні методи	Демографічні дані узагальнювали за групами лікування та віковими групами. Середнє значення, медіана та діапазон МАК I-653 наведені за групами лікування та віковими групами. Серцево-судинна функція, респіраторні



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗІ ТАКОЮ Ж ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРСЬК Н.В.**

	<p>показники, вдихувана концентрація засобу, концентрація засобу наприкінці видиху також представлені за групами лікування та віковими групами. Побічні реакції узагальнені за ступенем тяжкості та за системами організму.</p> <p>Лабораторні дані порівнювали з відповідними значеннями діапазону норми. Клінічно аномально високі та аномально низькі лабораторні показники узагальнювали за часом, групою лікування та віковою категорією.</p> <p>Обчислення МАК проводили з використанням середнього значення серединних точок концентрацій кожної незалежної пари пацієнтів, включених у перехресне дослідження (пара пацієнтів, що включає одного пацієнта з рухами та одного без рухів у відповідь на розріз). Наведена лише описова статистика та графічне представлення інформація.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>У молодшій групі (18–30 років) середній вік становив 25,9 і 25,0 року для груп O₂/I-653 і N₂O/O₂/I-653 відповідно. У старшій групі (31–65 років) середній вік становив 47,2 та 42,9 року для груп O₂/I-653 та N₂O/O₂/I-653 відповідно.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Результати показують, що молодші пацієнти (18–30 років) мають вищу МАК (7,25 %) порівняно з пацієнтами старшого віку (31–65 років, МАК – 6,00 %). Супутнє застосування N₂O знижувало МАК до 4,00 % і 2,83 % у молодших і старших пацієнтів відповідно, або зниження МАК на 45–53 %. Вплив віку та закису азоту на МАК I-653, про який повідомляли у цьому клінічному дослідженні, можна порівняти з впливом ізофлану.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Найчастіше спостерігалися небажані явища, пов'язані з серцево-судинною системою (брадикардія). Це зазвичай пов'язано з введенням потужних інгаляційних засобів і, за повідомленнями дослідника, може бути пов'язано з препаратом I-653. Частота симптомів, про які спостерігали у післяопераційний період, таких як нудота, блювання, вертиго, блювання та миготливі очі, було менше, ніж у групі I-653.</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗА МАНІФЕСТАЦІОННОЮ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЯЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.**

	очікуваним результатом для популяції пацієнтів та хірургічних процедур, які проводили.
22. Висновок (заключення)	Десфлуран забезпечував клінічно прийнятну анестезію з використанням або без використання закису азоту у пацієнтів віком 18–65 років. Як і у випадку з іншими леткими анестетиками, додавання закису азоту знижувало МАК десфлурану.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Підпис: Джессіка Сватек Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 18.01.2024 18:45 CST E-mail: jessica_svatek@baxter.com (підпис) <hr style="width: 20%; margin-left: auto; margin-right: 0;"/> (П. І. Б.)



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРІЄ 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 3

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	Pharmacologic effects of desflurane in human volunteers; I-653-03
6. Phase of clinical research	Phase I
7. Time frame of clinical research	23 Feb 1989 – 31 Jul 1989
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: 14 subjects; Randomized, Treated, Analysed: 13 subjects; The analysis of safety pharmacology was conducted in 12 subjects. Data from volunteer #1 were not included in the analysis of cardiovascular, respiratory, EEG and neuromuscular results because the ulnar nerve stimulator was inadvertently left on and this was found to have an impact on the on the cardiovascular and respiratory results. Laboratory data from volunteer #1 were included in the statistical analysis.

10. Purpose and secondary objectives of the clinical research

To evaluate the various pharmacologic actions of desflurane during three steady-state concentrations, with and without nitrous oxide (N₂O), and compare the effects of the anesthetic with the conscious (unmedicated) values.

To determine the following for desflurane:

- The cardiovascular effects during normocarbica (controlled ventilation) and during spontaneous ventilation.
- Whether duration of anaesthesia modifies the cardiovascular effects.
- The respiratory and electroencephalographic (EEG) effects.
- The effect on neuromuscular transmission.
- The extent of metabolism during prolonged anesthesia.
- The hepatic, hematologic and renal effects (as evaluated using clinical laboratory tests).

11. Clinical research design

Single centre, open label, randomised, 3 period cross-over

12. Main inclusion criteria

- Healthy adult male volunteers, aged from 21 to 35 years, of normal weight and height with an American Society of Anesthesiologists (ASA) status of I.
- Subjects with normal habits, unmedicated, a normal jaw and upper airway and able to breathe through the nose without obstruction.
- No history of cardiovascular, pulmonary, or hepatic disease and had not received anesthesia within the last 30 days.

13. Test medicinal product, method of administration, efficiency

Name of investigational medicinal product: Suprane®

Name of Active Ingredient: Desflurane

Dosage:

- Initially planned to use 1.0, 1.5, 2.0 and 2.5 MAC (minimal alveolar concentration) of desflurane. The 2.5 MAC concentration was excluded because cardiovascular depression was considered too great.
- The exact MAC (7.25%) for desflurane in humans was determined after study initiation hence the study concentrations were changed by protocol amendment to 0.83, 1.24, and 1.66 MAC.

Administration (overall duration 7 hours):

Desflurane is a nonflammable liquid administered via vaporizer

- Volunteers were assigned randomly to receive first either desflurane in oxygen (O₂) or desflurane in 60% N₂O, balance O₂.
- Physiological parameters were measured (and calculated) when the volunteers were conscious (0MAC) and during all anesthetized states, with the exception of some of the neuromuscular studies, which could not be tolerated by the conscious volunteer.
- Anesthesia was induced by gradually increasing inspired concentrations of desflurane alone or desflurane and N₂O in O₂.
- Endotracheal intubation was performed after the end-tidal concentration of desflurane reached 12% and N₂O was discontinued. No other drugs were administered.
- A 5-MHz transesophageal echocardiographic probe was positioned in the esophagus. Inspired gas concentrations and mechanical ventilation were then adjusted to obtain the appropriate levels of anesthesia and normocarbida. At each anesthetic level, after 12 min of stable end-tidal concentrations, the measurements taken at baseline were repeated.
- The order of background gas (O₂ versus N₂O/O₂) first given to each volunteer was randomized (n=6 per group). Desflurane at 0.83 and 1.24 MAC were administered in random order, and 1.66 MAC was always administered last.
- After measurements were complete (study period 1) the six subjects given O₂ alone were switched to N₂O/O₂ and the reverse in the other six subjects. The measurements were repeated at the three anesthetic concentrations (study period 2). However, due to time constraints only six subjects were tested with spontaneous ventilation, the Read rebreathing test, and hyperventilation with each background gas.
- Study periods 1 and 2 lasted for approximately 6 hours. To test for the effects of prolonged anesthesia, the background gas was returned to the original selection and data collected at 0.083 and 1.66 MAC during the seventh hour (n=6).
- The subject was allowed to awaken, and laboratory measurements were performed at 4 hours, 24 hours, 4 days, and 7 days post-anesthesia.

14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	N/A
15. Concomitant therapy	There were no concomitant therapies.
16. Efficacy evaluation criteria	N/A; this was considered a safety study.
17. Safety assessment criteria	Cardiovascular, respiratory, ECG, neuromuscular effects, extent of metabolism, adverse events (AEs) and laboratory parameters (hepatic, hematologic and renal).
18. Statistical methods	<p>The demographic data, including age, race, sex, ASA status, height were summarized.</p> <p>Duration of exposure to inhalation agents was also summarized.</p> <p>Safety:</p> <ul style="list-style-type: none"> • For each echocardiograph variable tested whether the order of administration of background gas or order of anesthetic concentration influenced the results using t-tests. The pooled values for each variable during each study condition were compared by analysis of variance with repeated measures and Newman-Keal's method of multiple comparisons. • To assess cardiovascular effects of desflurane/O₂ or desfluraneN₂O/O₂ during controlled ventilation data from the various states tested were compared by analysis of variance with repeated measures and Newman-Keal's method of multiple comparisons. • To compare the cardiovascular effects of desflurane/O₂ with desflurane/N₂O/O₂ during controlled ventilation (or spontaneous ventilation) data from the various states studied were compared by t-test. • Respiratory – to determine the ventilatory response to CO₂ the slope of the line relating to pulmonary capillary (PA) CO₂ to minute ventilation (VE) was estimated using least squares regression. • Metabolism – comparisons between values obtained prior to and after desflurane exposure were performed by a paired two tailed t-test. • Quantitative (Q)EEG – compared using analysis of variance with repeated measures or two tailed t-tests as appropriate. • Neuromuscular variables at different desfurane

	<p>concentrations were compared by repeated measures ANOVA with Scheffe F-test for multiple comparisons. Results obtained with and without N₂O were analysed by paired t-tests and the effects of CO₂ by linear regression analysis.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laboratory test results during and after anesthesia were compared to those before anesthesia by analysis of variance with repeated measures and Newman-Keal's method of multiple comparisons. <p>In all cases statistical variance was accepted at p<0.05.</p>
<p>19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)</p>	<p>The overall age was 23.0±0.7 years, and weight 76 ± 5 kg (mean ±S.E.). The six subjects given desflurane in O₂ first were demographically similar to the entire group: 23.5 ± 1.2 years, and weight 76.8 ± 6.4 kg (mean ±S.E.). The six subjects given desflurane in N₂O/O₂ first were also demographically similar to the entire group: 24.2 ± 0.9 years, and weight 75.8 ± 7.4 kg (mean ±S.E.)</p>
<p>20. Efficiency results</p>	<p>N/A</p>
<p>21. Safety results</p>	<p>Adverse events</p> <p>The total dose was 7.35 ± 0.81 MAC-hour (mean ± S.D.) desflurane. One out of 13 volunteers experienced an untoward effect. This was mild aspiration; slightly elevated temperature the evening of the study, accompanied by radiographic findings compatible with mild aspiration. The volunteer was treated with antibiotics. The fever resolved overnight, and there were no further signs or symptoms of aspiration.</p> <p>Cardiovascular</p> <p><u>Desfurane in O₂ controlled ventilation compared to conscious state (0 MAC)</u> Pulmonary arterial blood temperature and pH remained unchanged. PACO₂ was lower than 0 MAC (38 vs 41 mmHg), but this is not physiologically important. Desflurane caused a dose-dependent increase in right-heart filling pressure, a decrease in systemic vascular resistance and mean systemic arterial blood pressure. Left ventricular end-diastolic area did not change except for a small increase (<10%) at 1.66 MAC. Systolic wall stress was less at all concentrations of desflurane</p>

than at 0 MAC. Desflurane did not alter cardiac index or left ventricular ejection fraction. In the six subjects given desflurane in O₂ first, heart rate did not change at 0.83 MAC (73 ± 2 beats per min vs. 69 ± 2 conscious), but progressively increased with greater concentrations of desflurane. Subjects given desflurane in O₂ after desflurane in N₂O/O₂ had higher heart rates ($P < 0.05$) when given 0.83 MAC (84 ± 2 beats per min) or 1.24 MAC (87 ± 2 beats per min) than those subjects given first desflurane in O₂. Stroke volume index (SVI) was less at all concentrations of desflurane than when the subjects were conscious but desflurane did not alter the velocity of left ventricular circumferential fiber shortening. At all concentrations of desflurane, mixed venous blood PO₂ and SO₂ values exceeded those obtained in conscious subjects.

Desflurane, like isoflurane, decreases systemic vascular resistance and mean arterial blood pressure. Desflurane did not alter cardiac index, even with deep levels of anesthesia (1.66 MAC) and heart rate does not increase at light levels of anesthesia.

Desflurane in N₂O/O₂ controlled ventilation

At normocarbica, 0.91-1.74 MAC of desflurane in N₂O/O₂ depressed the circulation in healthy young volunteers, but did not produce circulatory insufficiency. At approximately comparable MAC levels, heart rate was lower and systemic blood pressures, central venous pressure, left ventricular stroke work index, and systemic vascular resistance usually were significantly higher during anesthesia with desflurane in N₂O/O₂ than in O₂.

Desflurane in O₂ or N₂O/O₂ spontaneous ventilation

All concentrations of desflurane studied depressed ventilation and thus, increased PaCO₂ and decreased arterial pH. The cardiovascular effects of desflurane anesthesia with spontaneous ventilation generally were similar with the two background gases.

The cardiovascular changes seen with desflurane during spontaneous ventilation differ from those during controlled ventilation. With both background gases, cardiac index, stroke volume, central venous blood pressure, left ventricular ejection fraction, velocity of circumferential fiber

shortening, oxygen transport and ratio of oxygen transport to oxygen consumption were greater with spontaneous ventilation than with controlled ventilation. Mean arterial blood pressure did not differ between controlled and spontaneous ventilation except at 1.66 MAC desflurane in O₂.

Influence of duration of anesthesia

Compared with the first 90 min of desflurane anesthesia, the cardiovascular changes in the seventh hour of desflurane anesthesia with both background gases (in O₂ and in N₂O with O₂) were those of stimulation. The measures of cardiac filling did not change. Central venous pressure and left ventricular cross-sectional area did not differ between early and late anesthesia at either 0.83 or 1.66 MAC desflurane in either background gas.

Respiratory

Desflurane with and without N₂O caused a dose-dependent decrease in tidal volume and a corresponding increase in respiratory rate. Respiratory rates were higher at 1.24 and 1.66 MAC in the N₂O/O₂ group. Desflurane is a ventilatory depressant as indicated by a dose-dependent decrease in alveolar ventilation, an increase in resting carbon dioxide tension, and depression of the ventilatory response to carbon dioxide. Desflurane depresses ventilation primarily by reducing tidal volume. Increasing ventilatory frequency during desflurane anesthesia does not compensate for the reduction in tidal volume. The ventilatory response to imposed increases in arterial carbon dioxide tension is blunted at concentrations exceeding 0.82 MAC desflurane. In two subjects, 12% end-tidal desflurane produced apnea. The anesthetic concentration (MAC-multiple) producing apnea, estimated from the x-intercept of the regression line relating the slope of the ventilatory response to CO₂ and MAC, were 1.8 MAC in the N₂O/O₂ group and 1.9 MAC in the O₂ group. Dead space ventilation (VE - VA) decreased with depth of anesthesia, but increased as a fraction of tidal volume (VD/VT). Anesthesia produced increased intrapulmonary shunting which was unrelated to anesthetic depth and was not increased by the addition of N₂O.

Metabolism

Post-anesthesia serum fluoride ion concentrations did not significantly exceed background fluoride

ion concentrations. Urinary excretion of fluoride ion and organic fluoride in volunteers also did not significantly increase following exposure to desflurane. The low levels of fluoride metabolites in serum and urine following desflurane anesthesia suggest that desflurane is unlikely to be toxic to tissues. Serum trifluoroacetic acid levels were significantly elevated 24 hours after desflurane exposure and remained elevated (in 6 of 13 volunteers) 6 days after desflurane exposure. Urinary excretion of trifluoroacetic acid was detected in 4 volunteers immediately after desflurane anesthesia and was found in all individuals 24 hours after anesthesia. Urinary excretion of trifluoroacetic acid was maximal 24 hours after desflurane anesthesia, and was still evident 6 days after anesthesia. If the peak serum trifluoroacetate values indicate the relative amounts of metabolism, then probably less than 0.02% of the amount of desflurane taken up is metabolized.

Electoencephalographic effects (EEG)

Desflurane caused a dose dependent depression of cortical electrical activity. No epileptiform or other aberrant activity was seen at any time. Frequency based QEEG measures detected progressive slowing in the change from awake to 0.83 MAC, with further slowing at 1.24 MAC. Once burst suppression began at 1.24 MAC, the frequency content of the remaining bursts of activity did not slow further with increasing concentrations of desflurane, but did increase the degree of cortical suppression. The substitution of 60% N₂O for 3% desflurane (approximately 0.45 MAC) was associated with increased EEG activity (decreased burst suppression) at all isodose (MAC) levels. At 1.24 MAC, changes in ventilation altered the PCO₂ from 25.7 ± 0.83 during hyperventilation to 57.53 ± 1.75 mmHg during spontaneous ventilation. Repetitive auditory stimuli (hand clapping) during hyperventilation at 1.24 MAC, with and without N₂O, caused clearly visible middle- and long-latency evoked potentials. The EEG at 0.83 and 1.67 MAC after an additional 6 h of exposure to desflurane demonstrated that the burst suppression phenomena was non-stationary, having a frequent tendency to appear and fade at inconstant intervals. On average, the degree of burst suppression at 1.67 MAC at the end of the study did not differ from that at the beginning. All QEEG parameters correlated with changes in

desflurane dose. Desflurane appeared to induce similar levels of cortical depression to isoflurane at similar MAC multiples.

Neuromuscular effect

Desflurane profoundly depresses neuromuscular function. Values for T1 (amplitude of the first response) and the TOF (train of four) ratio were similar at 3, 6 and 9% desflurane, and decreased significantly only at 12%. All concentrations of desflurane produced significant tetanic fade, > 10%, at all three frequencies. Values obtained, at a given concentration of desflurane, with and without N₂O did not differ. When neuromuscular function during the initial period of the study was compared to that during equivalent states in the final period, no differences were found (i.e. duration of exposure to desflurane had no effect).

Laboratory tests

Of all the laboratory tests performed, only four fell outside the normal range at any time. Total white blood cell and neutrophil count during and at the end of anesthesia was slightly elevated to 11.8 and 11.3 thousand, but had returned to normal (6.4 thousand) 4 days after anesthesia. Hemoglobin concentration, hematocrit, and red blood cell count fell to slightly below normal at the end of anesthesia and 24 hours after anesthesia, but had returned to normal by 4 days after anesthesia. All other laboratory tests (including those of hepatic and renal function) remained within normal limits at all times, and did not change from the values before anesthesia.

22. Conclusion (evaluation)

- Desflurane produces dose-dependent cardiovascular depression, which appears to be less than currently available inhaled halogenated anesthetics.
- Desflurane induced cardiovascular depression is decreased with prolonged anesthesia.
- Desflurane produces respiratory depression comparable to that of isoflurane, and less than that of enflurane.
- Desflurane is metabolized to a lesser extent than any other available inhaled anesthetic.
- The electroencephalographic effects of desflurane are similar to those of isoflurane. No abnormal EEG activity was observed.
- Desflurane depresses neuromuscular function.

- Desflurane anesthesia is not associated with acute hepatic, renal, or hematologic toxicity.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 16, 2024 18:45 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 № 3

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:	✓	так	о	ні	якщо ні, обґрунтувати
	Н/Д				
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	Фармакологічні ефекти десфлурану у добровольців; I-653-03				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I				
7. Період проведення клінічного випробування	З 23 лютого 1989 року до 31 липня 1989 року				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 14 добровольців; Рандомізовано, проліковано, проаналізовано: 13 добровольців; Аналіз фармакологічної безпеки був проведений у 12 добровольців. Дані добровольця №1 не були включені в аналіз результатів щодо серцево-судинної, дихальної, нервово-м'язової систем та ЕЕГ.				



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

	оскільки стимулятор ліктьового нерва був ненавмисно залишений включеним, і було виявлено, що це вплинуло на результати щодо серцево-судинної та дихальної систем. Лабораторні дані добровольця № 1 були включені в статистичний аналіз.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Оцінити різні фармакологічні ефекти десфлурану у трьох рівноважних концентраціях, із закисом азоту (N₂O) і без нього, і порівняти ефекти анестетика з показниками у свідомому (немедикаментозному) стані.</p> <p>Визначити для десфлурану наступне:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Серцево-судинні ефекти під час нормокапнії (контрольованої вентиляції легенів) і під час спонтанної вентиляції легенів. • Чи впливає тривалість анестезії на серцево-судинні ефекти. • Дихальні та електроенцефалографічні (ЕЕГ) ефекти. • Вплив на нервово-м'язову передачу. • Ступінь метаболізму під час тривалої анестезії. • Печінкові, гематологічні та ниркові ефекти (оцінювання за допомогою клінічних лабораторних тестів).
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове відкрите рандомізоване дослідження з перехресним дизайном (3 періоди)
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Здорові дорослі добровольці чоловічої статі віком від 21 до 35 років, нормальної маси тіла і зросту зі статусом I за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА). • Добровольці без шкідливих звичок, які не отримують медикаментозного лікування, з нормальною будовою щелепи і верхніх дихальних шляхів, здатні вільно дихати носом. • Відсутність в анамнезі серцево-судинних, легеневих або печінкових захворювань та відсутність анестезії протягом останніх 30 днів.



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

13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії

Назва досліджуваного лікарського засобу:
Супран®

Назва діючої речовини: десфлуран

Дозування:

- Спочатку планувалося використовувати 1,0, 1,5, 2,0 і 2,5 МАК (мінімальна альвеолярна концентрація) десфлурану. Концентрація в 2,5 МАК була виключена, оскільки пригнічення серцево-судинної системи вважалося занадто великим.
- Точна МАК (7,25 %) для десфлурану у людей була визначена після початку дослідження, отже, досліджувані концентрації були змінені шляхом внесення поправок до протоколу до 0,83, 1,24 і 1,66 МАК.

Введення (загальна тривалість 7 годин):

Десфлуран – це негорюча рідина, що вводиться з використанням випарника

- Добровольці були рандомізовано розподілені для отримання спочатку або десфлурану з киснем (O_2), або десфлурану з 60 % N_2O плюс O_2 .
- Фізіологічні параметри вимірювали (і розраховували), коли добровольці перебували у свідомості (0МАК) та під час усіх етапів під наркозом, за винятком деяких досліджень нервово-м'язової передачі, які були неможливими для добровольців у свідомості.
- Анестезія була викликана поступовим збільшенням вдихуваної концентрації лише десфлурану або десфлурану та N_2O з O_2 .
- Ендотрахеальна інтубація проводилася після того, як концентрація десфлурану в кінці видиху досягала 12 %, і введення N_2O припинялося. Жодні інші лікарські засоби не вводилися.
- У стравохід був введений черезстравохідний ехокардіографічний зонд з частотою 5 МГц. Потім концентрація вдихуваного газу та штучна вентиляція були скориговані для отримання відповідних рівнів анестезії та нормокапнії. При кожному рівні анестезії, через 12 хвилин після досягнення стабільних концентрацій в кінці видиху, повторювалися вимірювання, проведені на вихідному рівні.
- Порядок введення фоновому газу (O_2 проти N_2O/O_2) кожному добровольцю у перший раз був рандомізований ($n = 12$). Десфлуран у дозах 0,83 і 1,24 МАК вводилися



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗІ ДНУ ЗА ОРГАНІЗАЦІЮ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУ
КІНАУРСЬКА Н.В.

	<p>рандомізованим чином, а дозу 1,66 МАК завжди вводили останньою.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Після завершення вимірювань (період дослідження 1) шість добровольців, які отримували тільки O_2, були переведені на N_2O/O_2 і навпаки для інших шести добровольців. Вимірювання повторювали при трьох концентраціях анестетика (період дослідження 2). Однак, через брак часу, лише шість добровольців були протестовані за допомогою спонтанної вентиляції легенів, тесту рециркуляції дихальної суміші Ріда та гіпервентиляції з кожним фоновим газом. • Періоди дослідження 1 і 2 тривали приблизно 6 годин. Для перевірки ефектів тривалої анестезії фоновий газ повертали до вихідного варіанту, а дані збирали при 0,83 та 1,66 МАК протягом сьомої години ($n = 6$). • Добровольцю давали прокинутися, і лабораторні вимірювання проводили через 4 години, 24 години, 4 дні та 7 днів після анестезії.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Н/Д
15. Супутня терапія	Супутньої терапії не проводилося.
16. Критерії оцінки ефективності	Н/Д; це дослідження планувалося як дослідження безпеки.
17. Критерії оцінки безпеки	Серцево-судинні, респіраторні, нервово-м'язові ефекти, ЕКГ, ступінь метаболізму, небажані явища (НЯ) та лабораторні показники (печінкові, гематологічні та ниркові).
18. Статистичні методи	<p>Були узагальнені демографічні дані, включаючи вік, расу, стать, статус за шкалою АТА, зріст.</p> <p>Також була підсумована тривалість експозиції інгаляційних засобів.</p> <p>Безпека:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для кожного параметра ехокардіографії перевіряли, чи вплинув порядок введення фонового газу або порядок концентрацій анестетика на результати за допомогою критеріїв. Комбіновані значення для кожного



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

параметра під час кожної умови дослідження порівнювали за допомогою дисперсійного аналізу з повторними вимірюваннями та методу множинних порівнянь Ньюмена-Кіла.

- Для оцінки серцево-судинних ефектів десфлурану/O₂ або десфлурану N₂O/O₂ під час контрольованої вентиляції легенів дані з різних досліджуваних станів порівнювали за допомогою дисперсійного аналізу з повторними вимірюваннями та методу множинних порівнянь Ньюмена-Кіла.
- Для порівняння серцево-судинних ефектів десфлурану/O₂ з десфлураном/N₂O/O₂ під час контрольованої вентиляції легенів (або спонтанної вентиляції легенів) дані різних досліджуваних станів порівнювали за допомогою t-критерію.
- Дихальна система – для визначення вентиляційної реакції на CO₂ був оцінений нахил лінії, що відноситься до CO₂ у легневих капілярах (PA) і хвилинної вентиляції (VE), з використанням регресії найменших квадратів.
- Метаболізм – порівняння значень, отриманих до і після експозиції десфлурану, проводили за допомогою двосторонніх t-критеріїв.
- Кількісні показники (Q) ЕЕГ – порівнювали з використанням дисперсійного аналізу з повторними вимірюваннями або двосторонніх t-критеріїв, залежно від обставин.
- Показники нервово-м'язової передачі при різних концентраціях десфлурану порівнювали за допомогою оцінювання повторних вимірювань з використанням дисперсійного аналізу та F-тесту Шеффе для множинних порівнянь. Результати, отримані з N₂O і без нього, були проаналізовані за допомогою парних t-критеріїв, а вплив CO₂ – за допомогою лінійного регресійного аналізу.
- Результати лабораторних тестів під час та після анестезії порівнювали з результатами до анестезії за допомогою дисперсійного аналізу з повторними вимірюваннями та методу множинних порівнянь Ньюмена-Кіла.

У всіх випадках статистична дисперсія допускалася при $p < 0,05$.

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

Загалом вік становив $23,0 \pm 0,7$ року, а маса тіла – 76 ± 5 кг (середнє значення \pm СВ).

Шість добровольців, яким спочатку вводили



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

	<p>десфлуран з O₂, були з демографічної точки зору подібними до всієї групи: 23,5 ± 1,2 року, а маса тіла 76,8 ± 6,4 кг (середнє значення ± СВ). Шість добровольців, яким спочатку вводили десфлуран з N₂O/O₂, також були з демографічної точки зору подібними до всієї групи: 24,2 ± 0,9 року, а маса тіла 75,8 ± 7,4 кг (середнє значення ± СВ).</p>
20. Результати ефективності	Н/Д
21. Результати безпеки	<p>Небажані явища Загальна доза десфлурану становила 7,35 ± 0,81 МАК на годину (середнє значення ± СВ). Один з 13 добровольців мав небажане явище. Це була легка аспірація; злегка підвищена температура ввечері в день дослідження, що супроводжувалася рентгенологічними даними, сумісними з легкою аспірацією. Даного добровольця лікували із застосуванням антибіотиків. Лихоманка пройшла за ніч, і більше жодних ознак або симптомів аспірації не було.</p> <p>Серцево-судинна система <u>Десфлуран з O₂ при контрольованій вентиляції легенів порівняно зі станом свідомості (0 МАК)</u> Температура і рН крові в легеневій артерії залишалися незмінними. Показник PACO₂ був нижче, ніж при 0 МАК (38 проти 41 мм рт.ст.), але це не було фізіологічно важливим. Десфлуран спричиняв дозозалежне підвищення тиску наповнення правих відділів серця, зниження системного судинного опору та середнього системного артеріального тиску. Кінцева діастолічна площа лівого шлуночка не змінилася, за винятком невеликого збільшення (< 10 %) при 1,66 МАК. Систолічне напруження стінки було меншим при всіх концентраціях десфлурану, ніж при 0 МАК. Десфлуран не змінював серцевий індекс або фракцію викиду лівого шлуночка. У шести добровольців, яким спочатку вводили десфлуран з O₂, частота серцевих скорочень не змінювалася при 0,83 МАК (73 ± 2 удару на хвилину проти 69 ± 2 у свідомості), але потім поступово збільшувалася зі збільшенням концентрації десфлурану. У добровольців, яким вводили десфлуран з O₂ після десфлурану з N₂O/O₂,</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ВГЛЯНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРСЬКА Н.В.**

частота серцевих скорочень була вищою ($p < 0,05$) при введенні 0,83 МАК (84 ± 2 удару на хвилину) або 1,24 МАК (87 ± 2 удару на хвилину), ніж у добровольців, які спочатку отримували десфлуран з O_2 . Індекс ударного об'єму (SVI) був меншим при всіх концентраціях десфлурану, ніж коли добровольці були свідомими, але десфлуран не змінював швидкість циркуляторного укорочення волокон лівого шлуночка. При всіх концентраціях десфлурану значення PO_2 та SO_2 у змішаній венозній крові перевищували значення, отримані у добровольців, що перебували у свідомості. Десфлуран, як і ізофлуран, знижує системний судинний опір і середній артеріальний тиск. Десфлуран не змінював серцевий індекс навіть при глибоких рівнях анестезії (1,66 МАК), а частота серцевих скорочень не збільшувалася при легких рівнях анестезії.

Десфлуран з N_2O/O_2 при контрольованій вентиляції легенів

При нормакапнії, дози 0,91–1,74 МАК десфлурану з N_2O/O_2 знижували кровообіг у здорових молодих добровольців, але не спричиняли недостатності кровообігу. При приблизно порівнянних рівнях МАК частота серцевих скорочень була нижчою, а системний артеріальний тиск, центральний венозний тиск, ударний індекс лівого шлуночка та системний судинний опір зазвичай були значно вищими під час анестезії десфлураном з N_2O/O_2 , ніж з O_2 .

Десфлуран з O_2 або N_2O/O_2 при спонтанній вентиляції

Усі досліджені концентрації десфлурану пригнічували вентиляцію і, таким чином, підвищували $PaCO_2$ і знижували артеріальний рН. Серцево-судинні ефекти анестезії десфлураном зі спонтанною вентиляцією легенів, як правило, були подібними при використанні обох фонових газів.

Зміни серцево-судинної системи, що спостерігаються при застосуванні десфлурану під час спонтанної вентиляції легень, відрізняються від таких при контрольованій вентиляції легень. При обох фонових газах серцевий індекс, ударний об'єм, центральний венозний тиск, фракція виходу лівого шлуночка, швидкість циркуляторного



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
СТІЛНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЯЧУЮ
КІНАХІВ Н.В.**

укорочення волокон, транспорт кисню та співвідношення транспорту кисню до споживання кисню були вищими при спонтанній вентиляції легенів, ніж при контрольованій вентиляції легенів. Середній артеріальний тиск не відрізнявся між контрольованою та спонтанною вентиляцією легенів, за винятком 1,66 МАК десфлурану з O_2 .

Вплив тривалості анестезії

Порівняно з першими 90 хвилинами анестезії десфлураном зміни серцево-судинної системи на сьомій годині анестезії десфлураном з обома фоновими газами (з O_2 та з N_2O плюс O_2) були спричинені стимуляцією. Показники серцевого наповнення не змінилися. Центральний венозний тиск і поперечна площа лівого шлуночка не відрізнялися для ранньої та пізньої стадій анестезії при 0,83 або 1,66 МАК десфлурану з будь-яким фоновим газом.

Респіраторна система

Десфлуран з N_2O і без нього спричиняв дозозалежне зменшення дихального об'єму та відповідне збільшення частоти дихання. Частота дихання була вищою при 1,24 та 1,66 МАК в групі N_2O/O_2 . Десфлуран пригнічує вентиляцію легенів, про що свідчить дозозалежне зниження альвеолярної вентиляції, збільшення концентрації вуглекислого газу в спокої і пригнічення реакції вентиляції на вуглекислий газ. Десфлуран пригнічує вентиляцію головним чином за рахунок зменшення дихального об'єму. Збільшення частоти дихальних рухів під час анестезії десфлураном не компенсує зменшення дихального об'єму. Вентиляційна реакція на викликане підвищення артеріальної концентрації вуглекислого газу притупляється при концентраціях десфлурану, що перевищують 0,82 МАК. У двох пацієнтів доза десфлурану 12 % в кінці видиху спричинила апное. Концентрація анестетика (МАК-кратна), що спричиняє апное, оцінена по X-перетину лінії регресії, що зв'язує нахил вентиляційної реакції на CO_2 і МАК, склала 1,8 МАК в групі N_2O/O_2 і 1,9 МАК в групі O_2 . Вентиляція мертвого простору ($VE - VA$) зменшувалася з глибиною анестезії, але збільшувалася як частка дихального об'єму (VD/VT). Анестезія



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІМАХУРС Н.В.**

призводила до посилення внутрішньолегового шунтування, яке не було пов'язане з глибиною анестезії і не було збільшено додаванням N_2O .

Метаболізм

Концентрація фторид-іонів в сироватці крові після анестезії істотно не перевищувала вихідну концентрацію фторид-іонів. Екскреція фторид-іонів і органічного фториду із сечею у добровольців також істотно не збільшувалася після експозиції десфлурану. Низький рівень фторидних метаболітів в сироватці крові та сечі після анестезії десфлураном свідчить про те, що десфлуран навряд чи є токсичним для тканин. Рівні трифтороцтової кислоти в сироватці крові були значно підвищені через 24 години після експозиції десфлурану та залишалися підвищеними (у 6 із 13 добровольців) через 6 днів після експозиції десфлурану. Екскреція трифтороцтової кислоти із сечею була виявлена у 4 добровольців відразу після анестезії десфлураном і у всіх пацієнтів через 24 години після анестезії. Екскреція трифтороцтової кислоти із сечею була максимальною через 24 години після анестезії десфлураном і спостерігалася через 6 днів після анестезії. Якщо пікові значення трифторацетату в сироватці крові вказують на відносні рівні метаболізму, то, ймовірно, метаболізується менше 0,02 % від введеної кількості десфлурану.

Електроенцефалографічні ефекти (ЕЕГ)

Десфлуран спричиняв дозозалежне пригнічення електричної активності кори головного мозку. Жодної епілептиформної або іншої аберантної активності помічено не було. Частотні оцінювання К-ЕЕГ виявили поступове уповільнення змін від свідомого стану до 0,83 МАК, з подальшим уповільненням до 1,24 МАК. Як тільки пригнічення спалахів починалося при 1,24 МАК, частотний вміст решти спалахів активності далі не знижувався зі збільшенням концентрації десфлурану, але збільшувалася ступінь пригнічення кори головного мозку. Заміна 60 % N_2O на 3 % десфлурану (приблизно 0,45 МАК) була пов'язана з підвищенням активності ЕЕГ (зменшення пригнічення спалахів) на всіх рівнях ізодози (МАК). При 1,24 МАК ~~перевірено~~



**Перевірено
згідно з оригіналом
Достовірність
перекладу засвічано**

К. НАУРІС Н.В.

наступними: показник PCO_2 змінився від $25,7 \pm 0,83$ під час гіпервентиляції до $57,53 \pm 1,75$ мм рт.ст. під час спонтанної вентиляції. Повторювані слухові подразники (плескання долонями) під час гіпервентиляції при 1,24 МАК, з N_2O та без нього, викликали чітко видимі викликані потенціали середньої і тривалої латентності. ЕЕГ при 0,83 і 1,67 МАК після додаткової 6-годинної експозиції десфлурану продемонструвала, що явища пригнічення спалахів не були стаціонарними, з частою тенденцією з'являтися і зникати з непостійними інтервалами. У середньому ступінь пригнічення спалахів при 1,67 МАК в кінці дослідження не відрізнялася від такої на початку. Усі параметри К-ЕЕГ корелювали зі змінами дози десфлурану. Десфлуран спричиняв такі самі рівні кортикальної депресії, що й ізофлуран, при подібних значеннях кратності МАК.

Нервово-м'язові ефекти

Десфлуран значно пригнічує нервово-м'язову функцію. Значення співвідношення T1 (амплітуди першої відповіді) і TOF (послідовності з чотирьох) були подібними при 3, 6 і 9 % концентраціях десфлурану і значно зменшилися лише при 12 %. Усі концентрації десфлурану спричиняли значне тетанічне згасання, > 10 %, на всіх трьох частотах. Отримані значення при певній концентрації десфлурану з N_2O і без нього не розрізнялися. Коли нервово-м'язову функцію в початковий період дослідження порівнювали з такою під час еквівалентних станів у заключний період, не було виявлено жодних відмінностей (тобто тривалість експозиції десфлурану не мала жодного впливу).

Лабораторні тести

З усіх проведених лабораторних тестів тільки чотири виходили за межі норми на будь-який момент часу. Загальна кількість лейкоцитів і нейтрофілів в крові під час і в кінці анестезії була незначно підвищена до 11,8 і 11,3 тисяч, але повернулася до норми (6,4 тисячі) через 4 дні після анестезії. Концентрація гемоглобіну, гематокрит і кількість еритроцитів впали трохи нижче норми в кінці анестезії і через 24 години після анестезії, але повернулися до норми через 4 дні після анестезії. Усі інші лабораторні аналізи (включаючи показники



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

	<p>функції печінки і нирок) завжди залишалися в межах норми і не відрізнялися від значень до анестезії.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Десфлуран спричиняє дозозалежне пригнічення серцево-судинної системи, яке, скоріш за все є меншим, ніж у доступних в даний час інгаляційних галогенованих анестетиків. • Пригнічення серцево-судинної системи, спричинене десфлураном, зменшується при тривалій анестезії. • Десфлуран спричиняє пригнічення дихання, порівнянне з ізофлураном, і менше, ніж енфлуран. • Десфлуран метаболізується меншою мірою, ніж будь-який інший доступний інгаляційний анестетик. • Електроенцефалографічні ефекти десфлурану подібні до ефектів ізофлурану. Аномальної активності на ЕЕГ не спостерігалось. • Десфлуран пригнічує нервово-м'язову функцію. • Анестезія десфлураном не пов'язана з гострою печінковою, нирковою або гематологічною токсичністю.
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>Підпис: Джессіка Сватек</p> <p>Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 18.01.2024 18:45 CST</p> <p>E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)</p> <p>_____ (П. І. Б.)</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
 ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
 ДОСТОВІРНІСТЬ
 ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
 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 4

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid					
2. The applicant	Baxter SA, Belgium					
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium					
4. the undertaken study:	<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td style="text-align: center;">✓</td> <td style="text-align: center;">yes</td> <td style="text-align: center;">o</td> <td style="text-align: center;">no</td> <td style="text-align: center;">if not explain</td> </tr> </table> <p style="margin-left: 20px;">N/A</p>	✓	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	Comparative Neuromuscular Effects of I-653 and Isoflurane in Combination with Pancuronium in Surgical Patients; I-653-05A (Study 1)					
6. Phase of clinical research	Phase I					
7. Time frame of clinical research	16 May 1989 – 08 Feb 1990					
8. Countries where the clinical research was conducted	United States					
9. The number of persons under investigation:	<p>Planned: 20 subjects</p> <p>Randomized and Treated: 20 subjects;</p> <p>Analysed: 19 subjects (efficacy); 20 subjects (safety)</p>					
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	The present study was designed to investigate the interaction of the inhalation agents I-653 and isoflurane with the muscle relaxant pancuronium during anesthesia.					

11. Clinical research design	Open label, controlled, randomized, comparative, parallel study
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Age: 18 to 65 years • Sex: Male and female (>1 year post-menopausal or surgically sterile) • ASA Status: I or II
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: During induction of anesthesia the dose was I-653 4-15% (1-3 MAC), and 70% N₂O and 30% O₂ by mask. Subsequently N₂O was discontinued.</p> <p>After 15 minutes of anesthesia without nitrous oxide and 1.25 MAC I-653, the patients were given an initial dose of pancuronium 0.005 mg/kg. The investigator waited until the peak effect was seen up to, but not longer than 7 minutes before a subsequent dose of pancuronium 0.005 mg/kg was administered. Dosing with pancuronium was to be continued until approximately 90% depression of the twitch height was achieved (the first twitch was 10% of control height). The cumulative dose of pancuronium causing this degree of depression was referred to as the "final dose".</p> <p>Administration: The duration of I-653 ranged from 66 to 226 minutes for the I-653 group.</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Name of Reference product: Isoflurane</p> <p>Dosage: During induction of anesthesia the dose was isoflurane 1-4% (1-3 MAC), and 70% N₂O and 30% O₂ by mask. Subsequently N₂O was discontinued.</p> <p>After 15 minutes of anesthesia without nitrous oxide and 1.25 MAC I-653 or isoflurane, the patients were given an initial dose of pancuronium 0.005 mg/kg. The investigator waited until the peak effect was seen up to, but not longer than 7 minutes before a subsequent dose of pancuronium 0.005 mg/kg was administered. Dosing with pancuronium was to be continued until approximately 90% depression of the twitch height was achieved (the first twitch was 10% of control height). The cumulative dose</p>

of pancuronium causing this degree of depression was referred to as the "final dose".

Administration: The duration of isoflurane administration ranged from 49 to 413 minutes for the isoflurane group.

15. Concomitant therapy

Patients received the following as clinically indicated: atropine, ephedrine, fentanyl, droperidol, lidocaine, phenylephrine, cocaine, epinephrine and prophylactic antibiotic.

16. Efficacy evaluation criteria

- Maximum twitch depression; Time to maximum twitch depression and cumulative pancuronium doses were evaluated.

17. Safety assessment criteria

- Safety was assessed by monitoring vital signs intraoperatively, comparing pre- and post-treatment laboratory values and ECGs and noting adverse events throughout the study.

18. Statistical methods

Demographic data was summarized by treatment group.

Efficacy: The mean and range of muscular blockade and time to recovery by treatment group were presented. The end-tidal agent concentration was also presented by treatment group.

Two-sample t-test was to be employed to compare the between-group difference in twitch depression, duration of anesthesia, awakening time, end-tidal concentration of pancuronium, additional fentanyl doses required and vital signs. Probit analysis was used to depict the relation of % twitch depression and pancuronium dose. This dose-response relationship was determined by linear regression of the logarithm of each dose vs. the probit transformation of the T_1 depression which it produced. The values for the slopes of the dose-response curve and the estimated doses producing twitch depression of 50% (ED_{50}) and 95% (ED_{95}) obtained during I-653 or isoflurane anesthesia were compared by t-test. The demographic and background variables were evaluated using two-sample t-test or Fisher's Exact test. All analyses were done using two-sided test. The statistical significance was

	<p>declared when P-value was equal to or less than 0.05. The descriptive statistics and graphic displays were also given.</p> <p>Safety: Adverse reactions were summarized by severity and by body system. Laboratory data was compared to the corresponding normal ranges. Clinically abnormally high and low values were summarized by group.</p>
19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)	<p>The mean ages were 37.3 and 41.2 years for O₂/I-653 and O₂/Isoflurane group respectively; the mean weight was 75.5 kg and 77.0 kg for O₂/I-653 and O₂/isoflurane groups, respectively. There were 5 patients of ASA status II and 6 patients of status I in the O₂/I-653 group and 5 patients of ASA status II and 4 patients of status I in the O₂/Isoflurane group.</p>
20. Efficiency results	<p><u>O₂/I-653 group</u> Final Pancuronium Cum. Dose – 0.021 mg/kg ED₅₀ – 0.009 mg/kg ED₉₅ – 0.022 mg/kg</p> <p><u>O₂/isoflurane group</u> Final Pancuronium Cum. Dose – 0.022 mg/kg ED₅₀ – 0.014 mg/kg ED₉₅ – 0.033 mg/kg</p> <p>The interaction of desflurane with pancuronium is similar to isoflurane. Increasing doses of pancuronium at 1.25 MAC of both inhalation agents intensify the neuromuscular blockade.</p>
21. Safety results	<p>Adverse events</p> <p><u>O₂/I-653 group</u> Hypotension (n=5)</p> <p><u>O₂/isoflurane group</u> Hypotension (n=1), laryngospasm (n=1), bronchospasm (n=1)</p> <p>Laboratory Changes observed in serum chemistry tests and complete blood count among patients who received I-653 were comparable to changes observed among patients who received isoflurane; none were judged clinically significant or related to I-653 by the investigator.</p>

22. Conclusion (evaluation)

There are no significant differences in the ED₅₀ and ED₉₅ of pancuronium when either O₂/I-653 or isoflurane was administered at 1.25 MAC.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 18:45 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 № 4

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:	✓	так	о	ні	якщо ні, обґрунтувати
	Н/Д				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльні нервово-м'язові ефекти I-653 та ізофлурану в комбінації з панкуронієм у хірургічних пацієнтів; I-653-05A (дослідження 1)				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I				
7. Період проведення клінічного випробування	З 16 травня 1989 року до 8 лютого 1990 року				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 20 пацієнтів Рандомізовано та проліковано: 20 пацієнтів; Проаналізовано: 19 пацієнтів (ефективність); 20 пацієнтів (безпека)				



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

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Це дослідження було розроблено з метою вивчення взаємодії інгаляційних препаратів I-653 та ізофлурану з міорелаксантом панкуронієм під час анестезії.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите контрольоване рандомізоване порівняльне дослідження у паралельних групах
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Вік: від 18 до 65 років • Стать: чоловіки і жінки (> 1 року після менопаузи або хірургічна стерильність) • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА): I або II
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва досліджуваного лікарського засобу: I-653</p> <p>Назва діючої речовини: десфлуран</p> <p>Дозування: під час індукції анестезії доза I-653 становила 4–15 % (1–3 МАК), а також 70 % N₂O і 30 % O₂ через маску. Згодом введення N₂O припиняли.</p> <p>Після 15 хвилин анестезії без закису азоту та при 1,25 МАК I-653 пацієнтам вводили початкову дозу панкуронію 0,005 мг/кг. Дослідник чекав, поки не проявиться максимальний ефект, але не більше ніж 7 хвилин до введення наступної дози панкуронію 0,005 мг/кг. Введення панкуронію продовжували до тих пір, поки не досягалось зниження величини м'язового скорочення приблизно на 90 % (перше скорочення – 10 % від контрольної величини скорочення). Кумулятивна доза панкуронію, що викликає такий ступінь депресії, вважалася «кінцевою дозою».</p> <p>Введення: тривалість введення I-653 коливалася від 66 до 226 хвилин у групі I-653.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва референтного препарату: ізофлуран</p> <p>Дозування: під час індукції анестезії доза ізофлурану становила 1–4 % (1–3 МАК), а також 70 % N₂O і 30 % O₂ через маску. Згодом введення N₂O припиняли.</p> <p>Після 15 хвилин анестезії без закису азоту та при 1,25 МАК I-653 або ізофлурану пацієнтам</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
К. НАУРІС Н. В.

	<p>вводили початкову дозу панкуронію 0,005 мг/кг. Дослідник чекав, поки не проявиться максимальний ефект, але не більше ніж 7 хвилин до введення наступної дози панкуронію 0,005 мг/кг. Введення панкуронію продовжували до тих пір, поки не досягалося зниження величини м'язового скорочення приблизно на 90 % (перше скорочення – 10 % від контрольної величини скорочення). Кумулятивна доза панкуронію, що викликає такий ступінь депресії, вважалася «кінцевою дозою».</p> <p>Введення: тривалість введення ізофлурану становила від 49 до 413 хвилин для групи ізофлурану.</p>
15. Супутня терапія	<p>Пацієнти отримували наступне за клінічними показаннями: атропін, ефедрин, фентаніл, дроперидол, лідокаїн, фенілефрин, кокаїн, адреналін і антибіотик (для профілактики).</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Максимальне пригнічення м'язового скорочення; оцінювали час до максимального пригнічення м'язового скорочення та кумулятивні дози панкуронію.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Безпеку оцінювали шляхом моніторингу життєво важливих показників під час операції, порівнюючи лабораторні показники та ЕКГ до та після лікування, а також реєструючи небажані явища протягом усього дослідження.
18. Статистичні методи	<p>Демографічні дані були узагальнені за групами лікування.</p> <p>Ефективність: були представлені середнє значення і діапазон м'язової блокади, а також час до відновлення залежно від групи лікування. Концентрація препарату в кінці видиху також була представлена за групами лікування.</p> <p>Для порівняння відмінностей між групами щодо пригнічення м'язового скорочення, тривалості анестезії, часу пробудження, концентрації панкуронію в кінці видиху, необхідних додаткових доз фентанілу.</p>



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

життєво важливих показників використовували t-критерій з двома вибірками. Пробіт-аналіз був використаний для визначення співвідношення пригнічення м'язового скорочення у процентах і дози панкуронію. Ця залежність «доза-ефект» була визначена шляхом лінійної регресії логарифму кожної дози порівняно з пробіт-перетворенням депресії T_1 , яку вона викликала. Значення нахилів кривої «доза-ефект» і розрахункові дози, що викликають пригнічення м'язового скорочення на 50 % (ED_{50}) і 95 % (ED_{95}), отримані під час анестезії I-653 або ізофлураном, порівнювали за допомогою t-критерію. Демографічні та вихідні змінні оцінювали за допомогою t-критерію з двома вибірками або точного тесту Фішера. Усі аналізи були проведені з використанням двостороннього критерію. Статистична значимість декларувалася, коли P-значення дорівнювало або було менше 0,05. Також наведені описові статистичні дані та графічні зображення.

Безпека: побічні реакції були підсумовані за ступенем тяжкості і за системами організму. Лабораторні дані порівнювали з відповідними нормальними діапазонами. Клінічно виражені відхилення значень від норми (збільшення або зменшення) були підсумовані за групами.

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

Середній вік становив 37,3 і 41,2 року для груп $O_2/I-653$ та $O_2/ізофлуран$ відповідно; середня маса тіла становила 75,5 кг та 77,0 кг для груп $O_2/I-653$ та $O_2/ізофлуран$ відповідно. У групі $O_2/I-653$ було 5 пацієнтів зі статусом II за шкалою АТА і 6 пацієнтів зі статусом I, а в групі $O_2/ізофлуран$ – 5 пацієнтів зі статусом II за шкалою АТА і 4 пацієнти зі статусом I.

20. Результати ефективності

Група $O_2/I-653$

Кінцева кумулятивна доза панкуронію – 0,021 мг/кг

ED_{50} – 0,009 мг/кг

ED_{95} – 0,022 мг/кг

Група $O_2/ізофлурану$

Кінцева кумулятивна доза панкуронію – 0,022 мг/кг

ED_{50} – 0,014 мг/кг

ED_{95} – 0,033 мг/кг



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

	<p>Взаємодія десфлурану з панкуронієм подібна до взаємодії ізофлурану. Збільшення дози панкуронію при 1,25 МАК обох інгаляційних препаратів посилює нервово-м'язову блокаду.</p>
21. Результати безпеки	<p>Небажані явища <u>Група O₂/I-653</u> Гіпотензія (n=5)</p> <p><u>Група O₂/ізофлуран</u> Гіпотензія (n=1), ларингоспазм (n=1), бронхоспазм (n=1)</p> <p>Лабораторні дані Зміни, що спостерігалися при біохімічному аналізі сироватки крові і загальному аналізі крові у пацієнтів, які отримували I-653, були порівнянні зі змінами, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували ізофлуран; жодна з них не була визнана дослідником клінічно значущою або пов'язаною з I-653.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Суттєвих відмінностей у показниках ED₅₀ і ED₉₅ панкуронію при введенні або O₂/I-653, або ізофлурану в дозі 1,25 МАК немає.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підпис: Джессіка Сватек</p> <p>Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 18.01.2024 18:45 CST</p> <p>E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)</p> <p>_____ (П. І. Б.)</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАХУРС 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 5

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid										
2. The applicant	Baxter SA, Belgium										
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium										
4. the undertaken study:	<table border="1"> <tr> <td style="text-align: center;">✓</td> <td style="text-align: center;">yes</td> <td style="text-align: center;">o</td> <td style="text-align: center;">no</td> <td style="text-align: center;">if not explain</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">N/A</td> </tr> </table>	✓	yes	o	no	if not explain	N/A				
✓	yes	o	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	Comparative Neuromuscular Effects of I-653 and Isoflurane in Combination with Succinylcholine in Surgical Patients; I-653-05A (Study 2)										
6. Phase of clinical research	Phase I										
7. Time frame of clinical research	22 Jun 1989 – 13 Oct 1989										
8. Countries where the clinical research was conducted	United States										
9. The number of persons under investigation:	Planned: 12 subjects Actual: Entered – 12 subjects Completed – 12 subjects										
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	The present study was designed to investigate the interaction of the inhalation agents I-653 and isoflurane with the muscle relaxant succinylcholine during anesthesia.										

11. Clinical research design	Open label, controlled, randomized, comparative, parallel study
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Age: 18 to 65 years • Sex: Male and female (>1 year post-menopausal or surgically sterile) • ASA Status: I or II
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: During induction the dose was I-653 4-15% (1-3 MAC), and 70% N₂O and 30% O₂ by mask. Subsequently N₂O was discontinued. After approximately 15 minutes at 1.25 MAC of I-653, the patients were given 0.04, 0.08, 0.16, 0.20, 0.30 and 0.40 mg/kg succinylcholine as independent I.V. doses. Dosing with succinylcholine was to be continued until approximately 90% depression of the twitch height was achieved (the first twitch was 10% of control height). The dose of succinylcholine causing this degree of depression was referred to as the "final dose".</p> <p>Administration: The duration of I-653 administration ranged from 87 to 276 minutes for the I-653 group.</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Name of investigational medicinal product: Isoflurane</p> <p>Dosage: During induction the dose was isoflurane 1-4% (1-3 MAC), and 70% N₂O and 30% O₂ by mask. Subsequently N₂O was discontinued. After approximately 15 minutes at 1.25 MAC of isoflurane without N₂O, the patients were given 0.04, 0.08, 0.16, 0.20, 0.30 and 0.40 mg/kg succinylcholine as independent I.V. doses. Dosing with succinylcholine was to be continued until approximately 90% depression of the twitch height was achieved (the first twitch was 10% of control height). The dose of succinylcholine causing this degree of depression was referred to as the "final dose".</p>

	<p>Administration: The duration of isoflurane administration ranged from 88 to 278 minutes for the isoflurane group.</p>
15. Concomitant therapy	<p>Patients received the following agent(s) as clinically indicated: atropine, ephedrine, fentanyl, droperidol, lidocaine, phenylephrine, cocaine, epinephrine and prophylactic antibiotic therapy (vancomycin or cefazolin).</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Maximum twitch depression • Time to maximum twitch depression (min) • Time from injection of succinylcholine to spontaneous recovery (return to control height of the twitch on the first twitch of a train-of-four). • Total duration of anesthesia and awakening time. • Effective dose of succinylcholine required to depress twitch heights to 50% and 95% of control twitch. • Mean and end-tidal concentration of I-653 or isoflurane. • Additional fentanyl doses required to maintain hemodynamic stability.
17. Safety assessment criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Safety was assessed by monitoring vital signs intraoperatively, comparing pre- and post-treatment laboratory values and ECGs and noting adverse events throughout the study.
18. Statistical methods	<p>Demographic data was summarized by treatment group.</p> <p>Efficacy: The mean and range of muscular blockade and time to recovery by treatment group were presented. The end-tidal agent concentration was also presented by treatment group.</p> <p>Two-sample t-test was to be employed to compare the between-group difference in twitch depression, duration of anesthesia, awakening time, end-tidal concentration of succinylcholine, additional fentanyl doses required and vital signs. Probit analysis was used to depict the relation of % twitch depression and succinylcholine dose. This dose-response relationship was determined by linear regression of the logarithm of each dose vs. the probit transformation of the T_1 depression which it produced. The values for the slopes of</p>

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

the dose-response curve and the estimated doses producing twitch depression of 50% (ED₅₀) and 95% (ED₉₅) obtained during I-653 or isoflurane anesthesia were compared by t-test. The demographic and background variables were evaluated using two-sample t-test or Fisher's Exact test. All analyses were done using two-sided test. The statistical significance was declared when P-value was equal to or less than 0.05. The descriptive statistics and graphic displays were also given.

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

The mean ages were 46.2 and 37.7 years for O₂/I-653 and O₂/isoflurane group, respectively; the mean weight was 76.0 kg and 78.7 kg, for O₂/I-653 and O₂/isoflurane group, respectively. There were 5 patients of ASA status II and 1 patient of status I in the O₂/I-653 group and 3 patients of ASA status II and 3 patients of status I in the O₂/isoflurane group.

20. Efficiency results

O₂/I-653 group

Final Succinylcholine Dose – 0.26 mg/kg

ED₅₀ – 0.15 mg/kg

ED₉₅ – 0.36 mg/kg

O₂/isoflurane group

Final Succinylcholine Dose – 0.19 mg/kg

ED₅₀ – 0.12 mg/kg

ED₉₅ – 0.28 mg/kg

The interaction of desflurane with succinylcholine is similar to isoflurane. ED 50 and ED95 were similar in both groups, and increasing doses of succinylcholine at 1.25 MAC similarly intensify neuromuscular blockade.

21. Safety results

Adverse events

O₂/I-653 group

Hypotension (n=1), laryngospasm (n=1)

O₂/isoflurane group

Hypotension (n=2)

Laboratory

No significant changes in laboratory results pre- vs. post-operative.

22. Conclusion (evaluation)

There are no significant differences in the ED₅₀ and ED₉₅ of succinylcholine when either O₂/I-653 or isoflurane was administered at 1.25 MAC.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 18:45 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 № 5

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:	✓	так	о	ні	якщо ні, обґрунтувати
	Н/Д				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльні нервово-м'язові ефекти I-653 та ізофлурану в комбінації з сукцинілхоліном у хірургічних пацієнтів; I-653-05A (дослідження 2)				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I				
7. Період проведення клінічного випробування	3 22 червня 1989 року до 13 жовтня 1989 року				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 12 пацієнтів Фактична: були включені в дослідження – 12 пацієнтів Закрили дослідження – 12 пацієнтів				



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

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Це дослідження було розроблено з метою вивчення взаємодії інгаляційних препаратів I-653 та ізофлурану з міорелаксантом сукцинілхоліном під час анестезії.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите контрольоване рандомізоване порівняльне дослідження у паралельних групах
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Вік: від 18 до 65 років • Стать: чоловіки і жінки (>1 року після менопаузи або хірургічна стерильність) • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА): I або II
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва досліджуваного лікарського засобу: I-653</p> <p>Назва діючої речовини: десфлуран</p> <p>Дозування: під час індукції доза I-653 становила 4–15 % (1–3 МАК), а також 70 % N₂O і 30 % O₂ через маску. Згодом введення N₂O припиняли.</p> <p>Приблизно через 15 хвилин при 1,25 МАК I-653 пацієнтам вводили 0,04, 0,08, 0,16, 0,20, 0,30 і 0,40 мг/кг сукцинілхоліну у вигляді незалежних внутрішньовенних доз. Введення сукцинілхоліну продовжували до тих пір, поки не досягалося зниження величини м'язового скорочення приблизно на 90 % (перше скорочення – 10 % від контрольної величини скорочення). Доза сукцинілхоліну, що викликає такий ступінь депресії, вважалася «кінцевою дозою».</p> <p>Введення: тривалість введення I-653 коливалася від 87 до 276 хвилин у групі I-653.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва досліджуваного лікарського засобу: ізофлуран</p> <p>Дозування: під час індукції доза ізофлурану становила 1–4 % (1–3 МАК), а також 70 % N₂O і 30 % O₂ через маску. Згодом введення N₂O припиняли.</p> <p>Приблизно через 15 хвилин при 1,25 МАК ізофлурану без N₂O пацієнтам вводили 0,04, 0,08, 0,16, 0,20, 0,30 і 0,40 мг/кг сукцинілхоліну у вигляді незалежних</p>



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

	<p>внутрішньовенних доз. Введення сукцинілхоліну продовжували до тих пір, поки не досягалось зниження величини м'язового скорочення приблизно на 90 % (перше скорочення – 10 % від контрольної величини скорочення). Доза сукцинілхоліну, що викликає такий ступінь депресії, вважалася «кінцевою дозою».</p> <p>Введення: тривалість введення ізофлурану становила від 88 до 278 хвилин для групи ізофлурану.</p>
15. Супутня терапія	<p>Пацієнти отримували такі препарати за клінічними показаннями: атропін, ефедрин, фентаніл, дроперидол, лідокаїн, фенілефрин, кокаїн, адреналін і профілактичну антибактеріальну терапію (ванкоміцин або цефазолін).</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Максимальне зниження величини м'язового скорочення • Час до максимального зниження величини м'язового скорочення (хв) • Час від ін'єкції сукцинілхоліну до спонтанного відновлення (повернення до контрольної величини м'язового скорочення при першому скороченні у серії із чотирьох). • Загальна тривалість анестезії і час пробудження. • Ефективна доза сукцинілхоліну, необхідна для зниження величини м'язового скорочення до 50 % і 95 % від контрольної величини. • Середня концентрація і концентрація в кінці видиху I-653 або ізофлурану. • Додаткові дози фентанілу, потрібні для підтримки гемодинамічної стабільності.
17. Критерії оцінки безпеки	<p>• Безпеку оцінювали шляхом моніторингу життєво важливих показників під час операції, порівнюючи лабораторні показники та ЕКГ до та після лікування, а також реєструючи небажані явища протягом усього дослідження.</p>
18. Статистичні методи	<p>Демографічні дані були узагальнені за групами лікування.</p> <p>Ефективність: були представлені середні значення і діапазон м'язової релаксації, а також</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗІГЛЯНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІВАЛЮРСЬКА Н.В.

час до відновлення залежно від групи лікування. Кінцева концентрація препарату в кінці видиху також була представлена за групами лікування.

Для порівняння відмінностей між групами щодо пригнічення м'язового скорочення, тривалості анестезії, часу пробудження, концентрації сукцинілхоліну в кінці видиху, необхідних додаткових доз фентанілу і життєво важливих показників використовували t-критерій з двома вибірками. Пробіт-аналіз був використаний для визначення співвідношення пригнічення м'язового скорочення у процентах і дози сукцинілхоліну. Ця залежність «доза-ефект» була визначена шляхом лінійної регресії логарифму кожної дози порівняно з пробіт-перетворенням депресії T_1 , яку вона викликала. Значення нахилів кривої «доза-ефект» і розрахункові дози, що викликають пригнічення м'язового скорочення на 50 % (ED_{50}) і 95 % (ED_{95}), отримані під час анестезії I-653 або ізофлураном, порівнювали за допомогою t-критерію. Демографічні та вихідні змінні оцінювали за допомогою t-критерію з двома вибірками або точного тесту Фішера. Усі аналізи були проведені з використанням двостороннього критерію. Статистична значимість декларувалася, коли P-значення дорівнювало або було менше 0,05. Також наведені описові статистичні дані та графічні зображення.

Безпека: побічні реакції були підсумовані за ступенем тяжкості і за системами організму. Лабораторні дані порівнювали з відповідними нормальними діапазонами. Клінічно виражені відхилення лабораторних значень від норми (збільшення або зменшення) були підсумовані за часом та групами лікування.

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

Середній вік становив 46,2 та 37,7 року для групи $O_2/I-653$ і $O_2/ізофлуран$ відповідно; середня маса тіла становила 76,0 кг та 78,7 кг для групи $O_2/I-653$ і $O_2/ізофлуран$ відповідно. У групі $O_2/I-653$ було 5 пацієнтів зі статусом II за шкалою АТА і 1 пацієнт зі статусом I, а в групі $O_2/ізофлуран$ – 3 пацієнти зі статусом II за шкалою АТА і 3 пацієнти зі статусом I.



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

20. Результати ефективності	<p><u>Група O₂/I-653</u> Кінцева доза сукцинілхоліну – 0,26 мг/кг ED₅₀ – 0,15 мг/кг ED₉₅ – 0,36 мг/кг</p> <p><u>Група O₂/ізофлуран</u> Кінцева доза сукцинілхоліну – 0,19 мг/кг ED₅₀ – 0,12 мг/кг ED₉₅ – 0,28 мг/кг</p> <p>Взаємодія десфлурану з сукцинілхоліном подібна до взаємодії ізофлурану. Показники ED₅₀ і ED₉₅ були подібними в обох групах, і збільшення доз сукцинілхоліну при 1,25 МАК аналогічно посилює нервово-м'язову блокаду.</p>
21. Результати безпеки	<p>Небажані явища <u>Група O₂/I-653</u> Гіпотензія (n=1), ларингоспазм (n=1)</p> <p><u>Група O₂/ізофлуран</u> Гіпотензія (n=2)</p> <p>Лабораторні показники Суттєвих змін у результатах лабораторних досліджень до і після операції не спостерігалось.</p>
22. Висновок (заключення)	Суттєвих відмінностей у показниках ED ₅₀ і ED ₉₅ сукцинілхоліну при введенні або O ₂ /I-653, або ізофлурану в дозі 1,25 МАК немає.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підпис: Джессіка Сватек</p> <p>Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 18.01.2024 18:45 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. *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 6

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid					
2. The applicant	Baxter SA, Belgium					
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium					
4. the undertaken study:	<table border="1"> <tr> <td>✓</td> <td>yes</td> <td><input type="radio"/></td> <td>no</td> <td>if not explain</td> </tr> </table>	✓	yes	<input type="radio"/>	no	if not explain
✓	yes	<input type="radio"/>	no	if not explain		
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance					
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	<p>The Interaction and Potentiation of I-653 and Isoflurane with Muscle Relaxants in Man: The Effect of Several Alveolar (End Tidal) Concentrations of I-653 and Isoflurane on Neuromuscular Blockade with Pancuronium</p> <p>I-653-05B (32,363)</p>					
6. Phase of clinical research	Phase I					
7. Time frame of clinical research	June 20, 1989 – Feb 15, 1990					
8. Countries where the clinical research was conducted	U.S.A					
9. The number of persons under investigation:	<p>Planned: up to 24 patients</p> <p>Actual: Entered – 26 patients (study amended to include 2 additional patients)</p> <p>Completed - 25</p>					

<p>10. Purpose and secondary objectives of the clinical research</p>	<p>To investigate the interaction and potentiation of the inhalation agents I-653 and isoflurane at two concentrations with pancuronium.</p>
<p>11. Clinical research design</p>	<p>Open-label, controlled, randomized parallel study.</p>
<p>12. Main inclusion criteria</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Age: 18 to 65 years 2. Sex: Male and Female (>1 year post-menopausal or surgically sterile) 3. ASA Status: I or II
<p>13. Test medicinal product, method of administration, efficiency</p>	<p>Desflurane (I-653) Anesthesia was induced using thiopental 2-10 mg/kg, followed by inhalation of Desflurane (I-653) 4-15% with 60% N₂O/40% O₂ by mask. Initial dose Pancuronium of 0.005 mg/kg, the investigator was to wait until the peak effect, but no longer than 7 minutes. Subsequent doses of pancuronium were to be 0.005 mg/kg, dosing with pancuronium was to continue until greater than or equal to 90% depression of the twitch height. Treatment Group A: I-653/0.65 MAC; Treatment Group B: I-653/1.25 MAC Pre-incision 4-15% (1.0-3.0 MAC) desflurane Inhalation</p>
<p>14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency</p>	<p>Isoflurane Anesthesia was induced using thiopental 2-10 mg/kg, followed by inhalation of isoflurane 1-4% with 60% N₂O/40% O₂ by mask. Pancuronium dosing management same with desflurane groups. Treatment Group C: Isoflurane/0.65 MAC Treatment Group D: Isoflurane/1.25 MAC Pre-incision 1-4% (1.0-3.0 MAC) isoflurane Inhalation</p>
<p>15. Concomitant therapy</p>	<p>Concomitant therapy was administered as clinically indicated. Succinylcholine, for example, was administered to Patient 102 and 114.</p>

16. Efficacy evaluation criteria

- a. Maximum twitch depression
- b. Time to maximum twitch depression (min.)
- c. Time to injection of pancuronium to spontaneous recovery
- d. Effective dose (ED) levels of pancuronium required to depress twitch heights 50% and 95% of control twitch.
- e. Total duration of anesthesia and awakening time
- f. Mean end-tidal concentration of I-653 or isoflurane
- g. Additional fentanyl doses required to maintain hemodynamics

17. Safety assessment criteria

Blood pressures, heart rate, oxygen saturation, end-tidal CO₂, temperature and ECG were obtained prior to the induction of anesthesia; two-minute intervals prior to incision, at incision, at 1 minute intervals for 10 minutes after incision, and every 15 minutes until the end of surgery.

Laboratory evaluations consisting of hematology, serum chemistry, and urinalysis were performed prior to induction and post-induction.

Electrocardiography (12-lead) was monitored within 24 hours prior to surgery and at exit from the study if any ECG abnormalities were noted intraoperatively.

18. Statistical methods

ANOVA was employed to compare the between-group difference in twitch depression, duration of anesthesia, awakening time, end-tidal concentration of pancuronium, additional fentanyl doses required and vital signs. Probit analysis was used to depict the relation of % twitch depression and pancuronium dose. This dose-response relationship was determined by linear regression of the logarithm of each dose vs. the probit transformation of the TI depression which it produced. The values for the slopes of the dose-response curve and the estimated doses producing 50% (ED₅₀) and 95% (ED₉₅) block obtained during I-653 or isoflurane anesthesia were compared by analysis of variance. The demographic and background variables were evaluated using analysis of variance or Cochran-Mantel-Haenzel test. All analyses were done using two-sided test. The statistical significance

was declared when P-value was equal or less than 0.05. The descriptive statistics and graphic displays were also given.

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

22 M / 4 F; Age approximately 39.9 years; ASA Status I or II

20. Efficiency results

The interaction of desflurane with pancuronium is similar to isoflurane. At 0.65 and 1.25 MAC the agents almost identically potentiate the action of pancuronium in depressing neuromuscular transmission. By increasing the MAC of both inhalation agents, the ED50 and ED95 were decreased.

21. Safety results

Two patients in I-653/0.65 MAC group had laryngospasm of moderate severity. Both adverse events were treated rapidly and reported as possibly related to the study drug by the investigator.

Review of laboratory data indicated that there were potentially significant changes during the trial. None were judged to be of clinical importance by the investigator.

The hemodynamic and respiratory parameters were comparable across all treatment groups.

22. Conclusion (evaluation)

There is no clinically significant difference in the ED50s and ED95s of pancuronium when comparing patients administered I-653 with patients administered isoflurane at 0.65 or 1.25 MAC. Increasing the concentration of both agents similarly decreased the ED50 and ED95s of pancuronium.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 18:45 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 № 6

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:	✓	так	о	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	Потенціювання та взаємодія I-653 та ізофлурану з міорелаксантами у людини: вплив кількох альвеолярних (в кінці видиху) концентрацій I-653 та ізофлурану на нервово-м'язову блокаду панкуронієм I-653-05B (32,363)				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I				
7. Період проведення клінічного випробування	3 20 червня 1989 року до 15 лютого 1990 року				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: до 24 пацієнтів Фактична: залучено до проведення дослідження – 26 пацієнтів (дослідження)				



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

	було змінено для залучення ще 2 пацієнтів) Завершили дослідження 25 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідити потенціювання та взаємодію інгаляційних препаратів I-653 та ізофлурану у двох концентраціях з панкуронієм.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите контрольоване рандомізоване дослідження у паралельних групах
12. Основні критерії включення	1. Вік: від 18 до 65 років 2. Стать: чоловіки і жінки (більше одного року після менопаузи або хірургічно стерилізовані) 3. Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА): I або II
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Десфлуран (I-653) Анестезію індукували за допомогою тіопенталу в дозі 2–10 мг/кг з подальшою інгаляцією десфлурану (I-653) 4–15 % з 60 % N ₂ O/40 % O ₂ через маску. Початкова доза панкуронію становила 0,005 мг/кг, дослідник повинен був дочекатися досягнення максимального ефекту, але не більше 7 хвилин. Наступні дози панкуронію становили 0,005 мг/кг, введення панкуронію тривало до тих пір, поки величина м'язового скорочення не зменшувалася на 90 % або більше. Група лікування А: I-653/0,65 МАК; Група лікування В: I-653/1,25 МАК Перед розрізом: 4–15 % (1,0–3,0 МАК) десфлурану Інгаляція
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Ізофлуран Анестезію індукували за допомогою тіопенталу в дозі 2–10 мг/кг з подальшою інгаляцією ізофлурану 1–4 % з 60 % N ₂ O/40 % O ₂ через маску. Дозування панкуронію – аналогічно групам десфлурану. Група лікування С: ізофлуран/0,65 МАК Група лікування D: ізофлуран/1,25 МАК Перед розрізом: 1–4 % (1,0–3,0 МАК)



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

	ізофлурану Інгаляція
15. Супутня терапія	Супутня терапія проводилася за клінічними показаннями. Наприклад, сукцинілхолін вводили пацієнтам 102 та 114.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>a. Максимальне зниження величини м'язового скорочення</p> <p>b. Час до максимального зниження величини м'язового скорочення (хв)</p> <p>c. Час від ін'єкції панкуронію до спонтанного відновлення</p> <p>d. Рівні ефективної дози (ED) панкуронію, необхідні для зниження величини м'язового скорочення на 50 % і 95 % від контрольного значення.</p> <p>e. Загальна тривалість анестезії та час пробудження</p> <p>f. Середня концентрація I-653 або ізофлурану в кінці видиху</p> <p>g. Додаткові дози фентанілу, необхідні для підтримки гемодинаміки</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, насичення киснем, рівень CO₂ в кінці видиху, температуру та ЕКГ оцінювали до індукції анестезії; з двоххвилинними інтервалами до розрізу, під час розрізу, з інтервалом в 1 хвилину протягом 10 хвилин після розрізу та кожні 15 хвилин до закінчення операції.</p> <p>Лабораторні дослідження, що склалися з аналізу гематологічних параметрів, біохімічного аналізу сироватки та аналізу сечі, проводили до індукції та після індукції.</p> <p>Електрокардіографію (в 12 відведеннях) проводили протягом 24 годин до операції і при виході з дослідження, якщо під час операції були відзначені будь-які відхилення на ЕКГ.</p>
18. Статистичні методи	Для порівняння відмінностей між групами щодо пригнічення м'язового скорочення, тривалості анестезії, часу пробудження, концентрації панкуронію в кінці видиху, необхідних додаткових доз фентанілу і життєво важливих показників використовували дисперсійний



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
З ОРИГІНАЛУ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРА ІВ. В.**

	<p>Пробіт-аналіз був використаний для визначення співвідношення пригнічення м'язового скорочення у процентах і дози панкуронію. Ця залежність «доза-ефект» була визначена шляхом лінійної регресії логарифму кожної дози порівняно з пробіт-перетворенням депресії T1, яку вона викликала. Значення нахилів кривої «доза-ефект» і розрахункові дози, що забезпечують 50 % (ED₅₀) і 95 % (ED₉₅) блокади під час анестезії I-653 або ізофлураном, порівнювалися за допомогою дисперсійного аналізу. Демографічні та вихідні змінні оцінювали за допомогою дисперсійного аналізу або тесту Кокрана-Мантеля-Хенцеля. Усі аналізи були проведені з використанням двостороннього критерію. Статистична значимість декларувалася, коли Р-значення дорівнювало або було менше 0,05. Також наведені описові статистичні дані та графічні зображення.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>22 ч. / 4 ж.; вік приблизно 39,9 року; статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) I або II</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Взаємодія десфлурану з панкуронієм подібна до взаємодії ізофлурану. При 0,65 і 1,25 МАК ці препарати майже однаково посилюють дію панкуронію з пригнічення нервово-м'язової передачі. При збільшенні МАК обох інгаляційних препаратів рівні ED₅₀ і ED₉₅ знижались.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>У двох пацієнтів з групи I-653/0,65 МАК спостерігався ларингоспазм середнього ступеня тяжкості. Обидва небажані явища були швидко усунені, і дослідник повідомив про них як про можливо зв'язані з досліджуваним препаратом.</p> <p>Аналіз лабораторних даних продемонстрував, що в ході дослідження мали місце потенційно значущі зміни. Жодну з них дослідник не вважав клінічно значущою.</p> <p>Показники гемодинаміки та дихання були порівнянні у всіх групах лікування.</p>



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

22. Висновок (заключення)

Жодної клінічно значущої різниці в показниках ED₅₀ і ED₉₅ для панкуронію при порівнянні пацієнтів, які отримували I-653, з пацієнтами, які отримували ізофлуран в дозі 0,65 або 1,25 МАК, не спостерігалось. Збільшення концентрації обох препаратів аналогічним чином знижувало показники ED₅₀ та ED₉₅ для панкуронію.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Підпис: Джессіка Сватек

Електронний підпис: Джессіка Сватек
Підстава: Я затверджую цей документ
Дата: 18.01.2024 18:45 CST

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

_____ (П. І. Б.)



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАХІС 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 7

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid					
2. The applicant	Baxter SA, Belgium					
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium					
4. the undertaken study:	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="text-align: center;">✓</td> <td style="text-align: center;">yes</td> <td style="text-align: center;">o</td> <td style="text-align: center;">no</td> <td style="text-align: center;">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	<p>The Interaction and Potentiation of I-653 and Isoflurane with Muscle Relaxants in man: Comparative Neuromuscular Effects of I-653 and Isoflurane in Combination with Atracurium in Surgical Patients</p> <p>I-653-05C (IND #32,363)</p>					
6. Phase of clinical research	Phase II					
7. Time frame of clinical research	16 May 1989 – 14 May 1990					
8. Countries where the clinical research was conducted	United States					
9. The number of persons under investigation:	<p>Planned: up to 96 patients</p> <p>Actual: Entered – 94 patients</p> <p>Completed – 94 patients</p>					
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	This study was conducted to investigate the interaction and potentiation of I-653 and isoflurane with atracurium during anesthesia.					

11. Clinical research design	This was an open-labeled, multicenter, randomized, parallel controlled study comparing the interaction and potentiation of I-653 and isoflurane with atracurium.
12. Main inclusion criteria	<ol style="list-style-type: none">1. Age: 18 to 65 years2. Sex: Male and Female (>1 year post-menopausal or surgically sterile)3. ASA Status: I or II
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	<p>I-653, Inhalation</p> <p>Anesthesia was induced using thiopental [2-10 mg/kg (> 5 L/min)], followed by inhalation of I-653 4-15% with 60% N₂O/40%O₂ by mask. Anesthesia was continued with I-653 administered in 40% O₂/60% nitrous at 0.65 or 1.25 MAC for at least 15 minutes before the injection of atracurium. Anesthesia was supplemented with fentanyl (2-8 ug/kg IV) as needed.</p> <p>A dose-response curve was derived for each inhalation treatment group after single bolus doses of atracurium (0.025, 0.05, 0.10, 0.15 mg/kg)</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Isoflurane, Inhalation,</p> <p>Anesthesia was induced using thiopental [2-10 mg/kg (> 5 L/min)], followed by inhalation of Isoflurane 4-15% with 60% N₂O/40%O₂ by mask. Anesthesia was continued with Isoflurane administered in 40% O₂/60% nitrous at 0.65 or 1.25 MAC for at least 15 minutes before the injection of atracurium. Anesthesia was supplemented with fentanyl (2-8 ug/kg IV) as needed.</p> <p>A dose-response curve was derived for each inhalation treatment group after single bolus doses of atracurium (0.025, 0.05, 0.10, 0.15 mg/kg)</p>
15. Concomitant therapy	The patients also received the following drugs as clinically indicated: neostigmine, glycopyrrolate, succinylcholine, lidocaine, fentanyl, morphine, dexamethasone, atropine, ephedrine, neosynephrine, nitroprusside phenylephrine, hydralazine,

	<p>epinephrine and prophylactic antibiotic (oxacillin, cefazolin, cefoxitin, vancomycin). On a case-by-case basis, evaluability of patients administered succinylcholine was considered. Factors used to make the determination included the dose and time of administration relative to the initial injection of atracurium.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p>Efficacy (dose-response) was evaluated by measuring the twitch response after initial atracurium administration. The time to maximum depression and the time from injection of atracurium to recovery were also evaluated. The effective dose estimate of atracurium required to block 50%, and 95% of twitch height was produced through regression analysis.</p>
17. Safety assessment criteria	<p>Safety was assessed by monitoring vital signs intraoperatively, comparing pre- and post-treatment laboratory values, and noting adverse events throughout the study.</p>
18. Statistical methods	<p>Demographic data was summarized by treatment group. The mean and range of muscular blockade and times to recovery by treatment group were presented. The end-tidal agent concentration was 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 group.</p>
19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)	<p>74 Males and 20 Females were enrolled in the study</p> <p>Mean age was 33.5 yrs in the I-653 0.65 MAC group; 28.4 yrs in the I-653 1.25 MAC group; 31.9 yrs in the 0.65 Isoflurane group and 30.4 yrs in the 1.25 MAC Isoflurane group.</p>
20. Efficiency results	<p>Concentrations equivalent to 0.65 and 1.25 MAC I-653 and isoflurane similarly potentiate the action of atracurium in depressing neuromuscular transmission. The effective doses of atracurium required to depress twitch height 50% and 95% were comparable with I-653 and isoflurane. Also,</p>

increasing doses of atracurium at 0.65 and 1.25 MAC of both inhalation agents similarly intensify neuromuscular blockade. By increasing the MAC of both agents the ED₅₀ and ED₉₅ were decreased. With respect to time of awakening, the patients receiving I-653 had significantly faster times than the patients on isoflurane. Laryngospasm was observed in both I-653 and isoflurane treatment groups, however, the frequency was considerably greater in the I-653 groups compared with the isoflurane groups. All episodes of laryngospasm were rapidly and successfully treated by deepening anesthesia, by the application of positive pressure ventilation or by administering succinylcholine.

21. Safety results

Review of laboratory data indicated that there were potentially significant changes during the trial. Predominant increases in CPK and plasma glucose were reported with equal frequency among I-653 and isoflurane-treated patients. The changes were attributed to muscle damage intraoperatively. The hemodynamic and respiratory parameters were comparable across all treatment groups.

22. Conclusion (evaluation)

In conclusion, the interaction of desflurane with atracurium is similar to isoflurane.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024, 18:45 CST

Email: jessica_svatek@baxter.com (signature)

(Name)

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Це дослідження було проведено з метою вивчення потенціювання та взаємодії I-653 та ізофлурану з атракурієм під час анестезії.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було відкрите багатоцентрове рандомізоване дослідження у паралельних групах, в якому порівнювали потенціювання та взаємодію I-653 та ізофлурану з атракурієм.
12. Основні критерії включення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Вік: від 18 до 65 років 2. Стать: чоловіки і жінки (більше одного року після менопаузи або хірургічно стерилізовані) 3. Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА): I або II
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>I-653, інгаляція</p> <p>Анестезію індукували за допомогою тіопенталу в дозі 2–10 мг/кг (> 5 л/хв) з подальшою інгаляцією I-653 4–15 % з 60 % N₂O/40 % O₂ через маску. Анестезію продовжували із застосуванням I-653 плюс 40 % O₂/60 % закису азоту при 0,65 або 1,25 МАК щонайменше 15 хвилин до ін'єкції атракурію. При необхідності анестезію доповнювали фентанілом (2–8 мкг/кг внутрішньовенно).</p> <p>Була отримана крива «доза-ефект» для кожної групи інгаляційного введення після одноразових болюсних доз атракурію (0,025, 0,05, 0,10, 0,15 мг/кг).</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Ізофлуран, інгаляція</p> <p>Анестезію індукували за допомогою тіопенталу в дозі 2–10 мг/кг (> 5 л/хв) з подальшою інгаляцією ізофлурану 4–15 % з 60 % N₂O/40 % O₂ через маску. Анестезію продовжували із застосуванням ізофлурану плюс 40 % O₂/60 % закису азоту при 0,65 або 1,25 МАК щонайменше 15 хвилин до ін'єкції атракурію. При необхідності анестезію доповнювали фентанілом (2–8 мкг/кг внутрішньовенно).</p>



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

	Була отримана крива «доза-ефект» для кожної групи інгаляційного введення після одноразових болюсних доз атракурію (0,025, 0,05, 0,10, 0,15 мг/кг).
15. Супутня терапія	Пацієнти також отримували наступні препарати за клінічними показаннями: неостигмін, глікопіролат, сукцинілхолін, лідокаїн, фентаніл, морфін, дексаметазон, атропін, ефедрин, неосинефрин, нітропрусид, фенілефрин, гідралазин, адреналін та профілактичну антибактеріальну терапію (оксацилін, цефазолін, цефокситин, ванкоміцин). У кожному конкретному випадку розглядалася можливість оцінки застосування сукцинілхоліну пацієнтами. Фактори, використані для визначення, включали дозу та час введення відносно початкової ін'єкції атракуріуму.
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність («доза-ефект») оцінювалася шляхом вимірювання скорочувальної реакції після початкового введення атракурію. Також оцінювали час до максимального пригнічення та час від ін'єкції атракурію до відновлення. Оцінка ефективної дози (ED) атракурію, необхідної для блокування 50 % та 95 % величини м'язового скорочення, була проведена за допомогою регресійного аналізу.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали шляхом моніторингу життєво важливих показників під час операції, порівнюючи лабораторні показники до та після лікування, а також реєструючи небажані явища протягом усього дослідження.
18. Статистичні методи	Демографічні дані були узагальнені за групами лікування. Були представлені середнє значення і діапазон м'язової блокади, а також час до відновлення залежно від групи лікування. Кінцева концентрація препарату в кінці видиху також була представлена за групами лікування. Побічні реакції були підсумовані за ступенем тяжкості і за системами організму. Лабораторні дані були зіставлені з відповідними нормальними діапазонами. Клінічно виражені відхилення



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ОБ'ЯВЛЮЮЧИ ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІВАХУРС Н.В.

	лабораторних значень від норми (збільшення або зменшення) були підсумовані за часом та групами лікування.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У дослідженні взяли участь 74 чоловіки та 20 жінок Середній вік становив 33,5 року в групі I-653 з 0,65 МАК; 28,4 року в групі I-653 з 1,25 МАК; 31,9 року в групі ізофлурану з 0,65 МАК і 30,4 року в групі ізофлурану з 1,25 МАК.
20. Результати ефективності	Концентрації, еквівалентні 0,65 та 1,25 МАК I-653 та ізофлурану, аналогічним чином посилюють дію атракурію щодо пригнічення нервово-м'язової передачі. Ефективні дози (ED) атракурію, необхідні для зменшення величини м'язового скорочення на 50 % та 95 %, були порівнянні для I-653 та ізофлурану. Крім того, збільшення доз атракурію при застосуванні обох інгаляційних засобів у 0,65 і 1,25 МАК аналогічним чином посилює нервово-м'язову блокаду. При збільшенні МАК обох препаратів ED ₅₀ і ED ₉₅ знижувалися. Що стосується часу пробудження, то у пацієнтів, які отримували I-653, він був значно швидшим, ніж у пацієнтів, які отримували ізофлуран. Ларингоспазм спостерігався як у групах I-653, так і в групах, які отримували ізофлуран, однак частота його виникнення була значно вищою у групах I-653 порівняно з групами, які отримували ізофлуран. Усі явища ларингоспазму були швидко і успішно усунені шляхом поглиблення анестезії, застосування штучної вентиляції легенів з позитивним тиском або введення сукцинілхоліну.
21. Результати безпеки	Аналіз лабораторних даних продемонстрував, що в ході дослідження мали місце потенційно значущі зміни. Головним чином повідомлялося про підвищення КФК та рівня глюкози у плазмі крові, це спостерігалось з однаковою частотою у пацієнтів, які отримували I-653 та ізофлуран. Ці зміни були пояснені травмуванням з боку час операції.



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

	Показники гемодинаміки та дихання були порівнянні у всіх групах лікування.
22. Висновок (заключення)	Можна зробити висновок, що взаємодія десфлурану з атракурієм подібна до взаємодії ізофлурану.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Підпис: Джессіка Сватек Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 18.01.2024 18:45 CST E-mail: jessica_svatek@baxter.com (підпис) _____(П. І. Б.)



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРС 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 8

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 Interaction and Potentiation of I-653 and Isoflurane with Muscle Relaxants in Man: Comparative Neuromuscular Effects of I-653 and Isoflurane in Combination with Atracurium in Surgical Patients; I-653-05D
6. Phase of clinical research	Phase I
7. Time frame of clinical research	05 Jun 1989 – 16 Jan 1990
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: up to 48 patients Actual: Entered – 48 patients Completed – 48 patients
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To investigate the interaction and potentiation of I-653 and isoflurane with atracurium (0.05, 0.10 and 0.15 mg/kg) during anesthesia.

11. Clinical research design	An open-label randomized controlled parallel comparative study.
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none">• Age: 18 to 65 years• Sex: Male and Female (>1 year post-menopausal or surgically sterile)• ASA Status: I or II
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: The dose was I-653/1.25 MAC. After at least 15 minutes of anesthesia using I-653 without N₂O, the patients were given a single bolus dose of atracurium (0.05,0.10, or 0.15 mg/kg).</p> <p>Administration: The duration of administration of inhalation agent varied depending on the surgical procedure ranging from 70 to 284 minutes for I-653.</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Name of reference medicinal product: Isoflurane</p> <p>Dosage: The dose was isoflurane/1.25 MAC. After at least 15 minutes of anesthesia using isoflurane without N₂O, the patients were given a single bolus dose of atracurium (0.05,0.10, or 0.15 mg/kg).</p> <p>Administration: The duration of administration of inhalation agent varied depending on the surgical procedure ranging from 74 to 272 minutes for isoflurane.</p> <p>The patients also received the following drugs as clinically indicated: neostigmine, glycopyrrolate, succinylcholine, fentanyl, atropine, ephedrine, or neosynephrine.</p>
15. Concomitant therapy	
16. Efficacy evaluation criteria	Efficacy was evaluated by measuring the twitch response after initial atracurium administration. The time to maximum twitch depression and the time from injection of atracurium to recovery were also evaluated. The effective dose estimate of atracurium required to block 50% and 95% of

17. Safety assessment criteria	<p>twitch height was produced through probit analysis.</p> <p>Safety was assessed by monitoring vital signs intraoperatively, comparing pre- and post-treatment laboratory values and noting adverse events throughout the study.</p>
18. Statistical methods	<p>Demographic data was summarized by treatment group.</p> <p>Efficacy: The mean and range of muscular blockade and time to recovery by treatment group were presented. The end-tidal agent concentration was also presented by treatment group.</p> <p>Safety: 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 group.</p>
19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)	<p>45 males and 3 females were enrolled in the study.</p> <p>Mean age of the I-653 groups at 0.05, 0.10, 0.15 mg/kg atracurium, were 33.5 yrs, 29.5 yrs, 28.4 yrs, respectively.</p> <p>Mean age of the Isoflurane groups 0.05, 0.10, 0.15 mg/kg atracurium, were 31.9 yrs, 33.1 yrs, 30.4 yrs, respectively.</p>
20. Efficiency results	<p>The interaction of desflurane with atracurium is similar to isoflurane. Concentrations equivalent to 1.25 MAC similarly potentiate the action of atracurium in depressing neuromuscular transmission. The effective doses of atracurium required to depress twitch height of 50% and 95% were comparable between I-653 group and Isoflurane group.</p> <p><u>I-653 group</u> ED₅₀: 0.03 mg/kg ED₉₅: 0.12 mg/kg</p>

Isoflurane groupED₅₀: 0.04 mg/kgED₉₅: 0.14 mg/kg**I-653 group**

Final Twitch Depression:

0.05 mg/kg Atracurium – 66.2%

0.10 mg/kg Atracurium – 91.2%

0.15 mg/kg Atracurium – 96.7%

Time to Final Twitch Depression:

0.05 mg/kg Atracurium – 7.7 min

0.10 mg/kg Atracurium – 7.4 min

0.15 mg/kg Atracurium – 3.8 min

Time to Open Eyes:

0.05 mg/kg Atracurium – 13.5 min

0.10 mg/kg Atracurium – 15.6 min

0.15 mg/kg Atracurium – 10.6 min

Time to Squeeze Hands:

0.05 mg/kg Atracurium – 15.4 min

0.10 mg/kg Atracurium – 18.5 min

0.15 mg/kg Atracurium – 14.3 min

Isoflurane group

Final Twitch Depression:

0.05 mg/kg Atracurium – 58.2%

0.10 mg/kg Atracurium – 89.6%

0.15 mg/kg Atracurium – 94.5%

Time to Final Twitch Depression:

0.05 mg/kg Atracurium – 7.4 min

0.10 mg/kg Atracurium – 5.7 min

0.15 mg/kg Atracurium – 5.1 min

Time to Open Eyes:

0.05 mg/kg Atracurium – 24.1 min

0.10 mg/kg Atracurium – 19.1 min

0.15 mg/kg Atracurium – 22.5 min

Time to Squeeze Hands:

0.05 mg/kg Atracurium – 28.9 min

0.10 mg/kg Atracurium – 22.1 min

0.15 mg/kg Atracurium – 25.5 min

21. Safety results**Adverse events**

Laryngospasm was observed in both groups (15 in I-653 groups compared with 8 in the isoflurane groups) and was the only adverse event observed in the study.

Laboratory Values

Changes observed in clinical chemistry and hematology assessments among patients who received I-653 were comparable to changes observed among patients who received isoflurane; none were judged clinically significant by the investigator.

22. Conclusion (evaluation)

There was no clinically significant difference in the ED₅₀ and ED₉₅ of atracurium when comparing patients administered I-653 with patients administered isoflurane at 1.25 MAC.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 18:45 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 № 8

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:	✓	так	о	ні	якщо ні, обґрунтувати
	Н/Д				
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	Потенціювання та взаємодія I-653 і ізофлурану з міорелаксантами у людини: порівняльні нервово-м'язові ефекти I-653 і ізофлурану в комбінації з атракурієм у хірургічних пацієнтів; I-653-05D				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I				
7. Період проведення клінічного випробування	3 5 червня 1989 року до 16 січня 1990 року				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: до 48 пацієнтів Фактична: були включені в дослідження – 48 пацієнтів				



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

	Завершили дослідження – 48 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідити потенціювання та взаємодію I-653 та ізофлурану з атракурієм (0,05, 0,10 та 0,15 мг/кг) під час анестезії.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване контрольоване порівняльне дослідження у паралельних групах.
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Вік: від 18 до 65 років • Стать: чоловіки і жінки (більше одного року після менопаузи або хірургічно стерилізовані) • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА): I або II
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва досліджуваного лікарського засобу: I-653</p> <p>Назва діючої речовини: десфлуран</p> <p>Дозування: доза становила I-653/1,25 МАК. Після щонайменше 15 хвилин анестезії із застосуванням I-653 без N₂O пацієнтам вводили одноразову болюсну дозу атракурію (0,05, 0,10 або 0,15 мг/кг).</p> <p>Введення: тривалість введення інгаляційного препарату варіювала залежно від хірургічної процедури і становила від 70 до 284 хвилин для I-653.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва референтного лікарського засобу: ізофлуран</p> <p>Дозування: доза становила ізофлуран/1,25 МАК. Після щонайменше 15 хвилин анестезії із застосуванням ізофлурану без N₂O пацієнтам вводили одноразову болюсну дозу атракурію (0,05, 0,10 або 0,15 мг/кг).</p> <p>Введення: тривалість введення інгаляційного препарату варіювала залежно від хірургічної процедури і становила від 74 до 272 хвилин для ізофлурану.</p>



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

15. Супутня терапія	Пацієнти також отримували такі препарати за клінічними показаннями: неостигмін, глікопіролат, сукцинілхолін, фентаніл, атропін, ефедрин або неосинефрин.
16. Критерії оцінки ефективності	Ефективність оцінювалася шляхом вимірювання скорочувальної реакції після початкового введення атракурію. Також оцінювали час до максимального пригнічення скорочення та час від ін'єкції атракурію до відновлення. Оцінка ефективної дози (ED) атракурію, необхідної для блокування 50 % та 95 % величини м'язового скорочення, була проведена за допомогою пробіт-аналізу.
17. Критерії оцінки безпеки	Безпеку оцінювали шляхом моніторингу життєво важливих показників під час операції, порівнюючи лабораторні показники до та після лікування, а також реєструючи небажані явища протягом усього дослідження.
18. Статистичні методи	<p>Демографічні дані були узагальнені за групами лікування.</p> <p>Ефективність: були представлені середнє значення і діапазон м'язової блокади, а також час до відновлення залежно від групи лікування. Кінцева концентрація препарату в кінці видиху також була представлена за групами лікування.</p> <p>Безпека: побічні реакції були підсумовані за ступенем тяжкості і за системами організму.</p> <p>Лабораторні дані порівнювали з відповідними нормальними діапазонами. Клінічно виражені відхилення лабораторних значень від норми (збільшення або зменшення) були підсумовані за часом та групами лікування.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>У дослідженні взяли участь 45 чоловіків і 3 жінки.</p> <p>Середній вік у групах I-653, які отримували 0,05, 0,10, 0,15 мг/кг атракурію, становив 33,5 року, 29,5 року, 28,4 року відповідно.</p> <p>Середній вік у групах ізофурану, які отримували 0,05, 0,10, 0,15 мг/кг атракурію</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЄ
КІВАХУРІС Н.В.

20. Результати ефективності

становив 31,9 року, 33,1 року, 30,4 року відповідно.

Взаємодія десфлурану з атракурієм подібна до взаємодії ізофлурану. Концентрації, еквівалентні 1,25 МАК, аналогічним чином посилюють дію атракурію щодо пригнічення нервово-м'язової передачі. Ефективні дози (ED) атракурію, необхідні для зменшення величини м'язового скорочення на 50 % та 95 %, були порівнянні для груп I-653 та ізофлурану.

Група I-653ED₅₀: 0,03 мг/кгED₉₅: 0,12 мг/кг**Група ізофлурану**ED₅₀: 0,04 мг/кгED₉₅: 0,14 мг/кг**Група I-653**

Кінцеве пригнічення м'язового скорочення:
 0,05 мг/кг атракурію – 66,2 %
 0,10 мг/кг атракурію – 91,2 %
 0,15 мг/кг атракурію – 96,7 %

Час до кінцевого пригнічення м'язового скорочення:

0,05 мг/кг атракурію – 7,7 хв
 0,10 мг/кг атракурію – 7,4 хв
 0,15 мг/кг атракурію – 3,8 хв

Час до відкриття очей:

0,05 мг/кг атракурію – 13,5 хв
 0,10 мг/кг атракурію – 15,6 хв
 0,15 мг/кг атракурію – 10,6 хв

Час до стиснення кисті:

0,05 мг/кг атракурію – 15,4 хв
 0,10 мг/кг атракурію – 18,5 хв
 0,15 мг/кг атракурію – 14,3 хв

Група ізофлурану

Кінцеве пригнічення м'язового скорочення:
 0,05 мг/кг атракурію – 58,2 %
 0,10 мг/кг атракурію – 89,6 %
 0,15 мг/кг атракурію – 94,5 %

Час до кінцевого пригнічення м'язового скорочення:

0,05 мг/кг атракурію – 7,4 хв



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

	<p>0,10 мг/кг атракурію – 5,7 хв 0,15 мг/кг атракурію – 5,1 хв</p> <p>Час до відкриття очей: 0,05 мг/кг атракурію – 24,1 хв 0,10 мг/кг атракурію – 19,1 хв 0,15 мг/кг атракурію – 22,5 хв</p> <p>Час до стиснення кисті: 0,05 мг/кг атракурію – 28,9 хв 0,10 мг/кг атракурію – 22,1 хв 0,15 мг/кг атракурію – 25,5 хв</p>
21. Результати безпеки	<p>Небажані явища Ларингоспазм спостерігався в обох групах (15 випадків у групах I-653 порівняно з 8 у групах ізофлурану), і це було єдиним небажаним явищем, яке спостерігалось в дослідженні.</p> <p>Лабораторні показники Спостережувані біохімічні та гематологічні зміни у пацієнтів, які отримували I-653, були порівнянні зі змінами, що спостерігалися серед пацієнтів, які отримували ізофлуран; жодна з них не була визнана дослідником клінічно значущою.</p>
22. Висновок (заключення)	Жодної клінічно значущої різниці в показниках ED ₅₀ і ED ₉₅ для атракурію при порівнянні пацієнтів, які отримували I-653, з пацієнтами, які отримували ізофлуран в дозі 1,25 МАК, не спостерігалось.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підпис: Джессіка Сватек</p> <p>Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 18.01.2024 18:45 CST</p> <p>E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)</p> <p>_____ (П. І. Б.)</p>



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

Annex 30

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

Clinical research report No 9

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid					
2. The applicant	Baxter SA, Belgium					
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium					
4. the undertaken study:	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">yes</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">no</td> <td style="text-align: center;">if not explain</td> </tr> </table>	<input checked="" type="checkbox"/>	yes	<input type="checkbox"/>	no	if not explain
<input checked="" type="checkbox"/>	yes	<input type="checkbox"/>	no	if not explain		
	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 Comparative Anesthetic Effects of I-653 and Isoflurane in Combination with Fentanyl in Surgical Patients; I-653-06A					
6. Phase of clinical research	Phase II					
7. Time frame of clinical research	19 Jun 1989 – 22 Dec 1989					
8. Countries where the clinical research was conducted	United States					
9. The number of persons under investigation:	Planned: 150 subjects Enrolled: 135 subjects Analyzed: 135 subjects					
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To determine the safety and MAC reduction of I-653 and isoflurane when administered in combination with fentanyl, and to determine the effects of this combination on the					

11. Clinical research design	<p>maintenance of, and awakening times from anesthesia.</p> <p>Open-label, controlled, randomized parallel study.</p>
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Patient must be undergoing elective surgical procedures. • Age: 18 to 65 years. • Sex: Male and Female. • ASA Status: I or II. • Written informed consent must be obtained.
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: The doses were 1.0-1.5 MAC of I-653 at 2-3 liters per minute with fentanyl 3 or 6 ug/kg or no fentanyl in the control group, until intubation.</p> <p>Administration: Inhalational agent was administered for the duration of the surgical procedure. The duration of administration of inhalation agent varied depending on the surgical procedure.</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Name of reference medicinal product: Isoflurane</p> <p>Dosage: The doses were 1.0-1.5 MAC of isoflurane at 2-3 liters per minute with fentanyl 3 or 6 ug/kg or no fentanyl in the control group, until intubation.</p> <p>Administration: Inhalational agent was administered for the duration of the surgical procedure. The duration of administration of inhalation agent varied depending on the surgical procedure.</p>
15. Concomitant therapy	<p>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.</p>

16. Efficacy evaluation criteria

- Anesthetic agent MAC determination
- Total duration of anesthesia (time from fentanyl administration to the time the inhalational agent was discontinued) and awakening time
- Mean end-tidal concentration
- Additional fentanyl doses to maintain hemodynamic stability
- Time to open eyes
- Time to respond to verbal commands ("squeeze my hand")

17. Safety assessment criteria

- Blood pressures, heart rate, respiration, oxygen saturation, end-tidal CO₂ and temperature were obtained prior to the induction of anesthesia, at induction, and at intubation; 2 minute intervals prior to incision and at 1 minute intervals for 5 minutes after incision, and every 15 minutes until 360 minutes post-incision.
- Laboratory evaluations consisting of hematology (WBC, RBC, platelets, hemoglobin, hematocrit and 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 indicated.

18. Statistical methods

Demographic data was summarized by treatment/fentanyl dose group and then pooled over fentanyl doses within each inhalational agent.

Efficacy: The mean, median and range of MAC were given by treatment/fentanyl dose group and by age stratum. Cardiovascular function, respiratory parameters, inspired agent concentration, end-tidal agent concentration were also presented by treatment group and by age stratum.

Safety: Adverse reactions are summarized by severity and by body system. Laboratory

	<p>data were compared to the corresponding normal ranges. Clinically abnormally high and abnormally low laboratory values were summarized by time and by treatment/fentanyl dose group.</p>
<p>19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)</p>	<p>There were no significant differences among treatment groups for body weight, sex, race and ASA status. However, there was a statistical difference between the ages in the O₂/I-653 with fentanyl 6 ug/kg and the O₂/isoflurane with fentanyl 6 ug/kg groups as compared with the other treatment groups. These differences are of no clinical significance.</p>
<p>20. Efficiency results</p>	<p><u>I-653:</u> MAC: 18-30 yrs - 6.35% 31-65 yrs - 6.33%</p> <p>Anaesthetic: Time - 124 min Time to open eyes – 6 min Time to squeeze hands – 7 min</p> <p><u>I-653/Fent. 3 ug/kg:</u> MAC: 18-30 yrs – 3.46% 31-65 yrs – 3.12%</p> <p>Anaesthetic: Time - 140 min Time to open eyes – 6 min Time to squeeze hands – 6 min</p> <p><u>I-653/Fent. 6 ug/kg:</u> MAC: 18-30 yrs – 2.97% 31-65 yrs – 2.25%</p> <p>Anaesthetic: Time - 166 min Time to open eyes – 5 min Time to squeeze hands – 6 min</p> <p><u>Isof./Fent. 3 ug/kg:</u> MAC: 18-30 yrs – 0.70% 31-65 yrs – 0.65%</p> <p>Anaesthetic:</p>

Time - 130 min
 Time to open eyes - 8 min
 Time to squeeze hands - 9 min

Isof./Fent. 6 ug/kg:

MAC:
 18-30 yrs - N/A
 31-65 yrs - 0.50%

Anaesthetic:

Time - 142 min
 Time to open eyes - 9 min
 Time to squeeze hands - 10 min

21. Safety results

Adverse Events:

I-653: Nausea (n=0); vomiting (n=1);
 hypertension (n=2)

I-653/Fent. 3 ug/kg: Nausea (n=5); vomiting
 (n=1); hypertension (n=2)

I-653/Fent. 6 ug/kg: Nausea (n=6); vomiting
 (n=4); hypertension (n=1)

Isof./Fent. 3 ug/kg: Nausea (n=5); vomiting
 (n=1); hypertension (n=2)

Isof./Fent. 6 ug/kg: Nausea (n=3); vomiting
 (n=2); hypertension (n=1)

Laboratory:

Potentially clinically significant laboratory abnormal increases were observed in WBC, prothrombin time, glucose, CPK, SGOT and SGPT. None of the abnormalities were considered clinically significant. Elevation of CPK and glucose were clinically significant and were probably as a result of surgical manipulation.

22. Conclusion (evaluation)

I-653 (Desflurane) provided clinically acceptable anesthesia with or without the use of fentanyl in patients aged 18-65 years. As seen with other volatile anesthetic agents, the addition of fentanyl decreased the MAC of desflurane and isoflurane. A fentanyl dose of 3 ug/kg in the desflurane group decreased the MAC from 6.33% and 6.35% to 3.12% and 3.46% (a 51-46% reduction). At a fentanyl dose of 6 ug/kg, the MAC was further reduced to 2.25% and 2.97% (a 64-53% reduction). Similarly, in the isoflurane

treated groups, the MAC was reduced 45% in the presence of fentanyl 3 ug/kg and 57% with a fentanyl dose of 6 ug/kg. The awakening time was significantly shorter (6 min) in all desflurane groups versus the isoflurane treated groups (9 min.). The most frequently observed adverse events were nausea, vomiting and hypertension. All were related to the surgical procedure.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 18:40 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 № 9

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 Н/Д
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльні анестетичні ефекти І-653 та ізофлурану в комбінації з фентанілом у хірургічних пацієнтів; І-653-06А
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II
7. Період проведення клінічного випробування	3 19 червня 1989 року до 22 грудня 1989 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 150 пацієнтів, Були включені в дослідження: 135 пацієнтів, Проведено: 135 пацієнтів



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

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити безпеку і зниження МАК I-653 і ізофлурану при введенні в комбінації з фентанілом, а також визначити вплив цієї комбінації на підтримку анестезії і час пробудження після неї.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите контрольоване рандомізоване дослідження у паралельних групах
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнтам повинні були виконуватися планові хірургічні процедури. • Вік: від 18 до 65 років. • Стать: чоловіки і жінки. • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА): I або II. • Необхідно було отримати письмову інформовану згоду.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва досліджуваного лікарського засобу: I-653</p> <p>Назва діючої речовини: десфлуран</p> <p>Дозування: дози становили 1,0–1,5 МАК I-653 зі швидкістю 2–3 літри на хвилину з фентанілом у дозі 3 або 6 мкг/кг або без фентанілу в контрольній групі, до інтубації.</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний препарат вводили протягом хірургічної процедури. Тривалість введення інгаляційного препарату варіювала залежно від хірургічної процедури.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва референтного лікарського засобу: ізофлуран</p> <p>Дозування: дози становили 1,0–1,5 МАК ізофлурану зі швидкістю 2–3 літри на хвилину з фентанілом у дозі 3 або 6 мкг/кг або без фентанілу в контрольній групі, до інтубації.</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний препарат вводили протягом хірургічної процедури. Тривалість введення</p>



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

	інгаляційного препарату варіювала залежно від хірургічної процедури.
15. Супутня терапія	Не було жодних обмежень щодо застосування інших препаратів до, протягом або після операції. Усі застосовані супутні препарати було необхідно зареєструвати в медичній картці пацієнта.
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Визначення МАК анестетика • Загальна тривалість анестезії (час від введення фентанілу до припинення введення інгаляційного препарату) і час пробудження • Середня концентрація в кінці видиху • Додаткові дози фентанілу для підтримки гемодинамічної стабільності • Час до відкриття очей • Час до реакції на вербальні команди («стисніть мою кисть»)
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, дихання, насичення киснем, рівень CO₂ в кінці видиху і температуру оцінювали до індукції анестезії, при індукції і при інтубації; з інтервалом в 2 хвилини до розрізу, з інтервалом в 1 хвилину протягом 5 хвилин після розрізу і кожні 15 хвилин до 360 хвилин після розрізу. • Лабораторні дослідження, що включають гематологічні (лейкоцити, еритроцити, тромбоцити, гемоглобін, гематокрит і середній об'єм еритроцитів), біохімічні показники сироватки крові (натрій, калій, хлориди, креатинін, кальцій, альбумін, глюкоза, КФК, загальний білірубін, АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза, концентрація азоту сечовини у крові) і аналіз сечі (рН, питома вага, глюкоза, кетон, білок, лейкоцити, еритроцити, циліндри, бактерії і кристали) були виконані при надходженні і в післяопераційному періоді. • Електрокардіографію (в 12 відведеннях) виконували до введення досліджуваного препарату і при



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

	виході з дослідження, за наявності показань.
18. Статистичні методи	<p>Демографічні дані були узагальнені за групами лікування/дозою фентанілу, а потім дані за дозами фентанілу були об'єднані в рамках кожного інгаляційного препарату.</p> <p>Ефективність: середнє значення, медіана та діапазон МАК були вказані залежно від групи лікування/дозу фентанілу та вікової категорії. Серцево-судинна функція, параметри дихання, концентрація вдихуваного препарату, концентрація препарату в кінці видиху також були вказані залежно від групи лікування та вікової категорії.</p> <p>Безпека: побічні реакції були підсумовані за ступенем тяжкості і за системами організму. Лабораторні дані порівнювали з відповідними нормальними діапазонами. Клінічно виражені відхилення лабораторних значень від норми (збільшення або зменшення) були підсумовані за часом та групами лікування/дозами фентанілу.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Суттєвих відмінностей між групами лікування за масою тіла, статтю, расою та статусом АТА не спостерігалось. Однак була статистична різниця між віком у групах O ₂ /I-653 з фентанілом у дозі 6 мкг/кг та O ₂ /ізофлуран з фентанілом у дозі 6 мкг/кг порівняно з іншими групами лікування. Ця різниця не мала клінічного значення.
20. Результати ефективності	<p>I-653: МАК: 18–30 років – 6,35 % 31–65 років – 6,33 %</p> <p>Анестетик: Час – 124 хв. Час до відкриття очей – 6 хв. Час до стискання кисті – 7 хв.</p> <p>I-653 / фент. 3 мкг/кг</p>



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

18–30 років – 3,46 %
31–65 років – 3,12 %

Анестетик:
Час – 140 хв
Час до відкриття очей – 6 хв
Час до стискання кисті – 6 хв

I-653/фент. 6 мкг/кг:

МАК:
18–30 років – 2,97 %
31–65 років – 2,25 %

Анестетик:
Час – 166 хв.
Час до відкриття очей – 5 хв.
Час до стискання кисті – 6 хв.

Ізоф./фент. 3 мкг/кг:

МАК:
18–30 років – 0,70 %
31–65 років – 0,65 %

Анестетик:
Час – 130 хв,
Час до відкриття очей – 8 хв,
Час до стискання кисті – 9 хв.

Ізоф./фент. 6 мкг/кг:

МАК:
18–30 років – Н/Д,
31–65 років – 0,50 %

Анестезія:
Час – 142 хв.
Час до відкриття очей – 9 хв.
Час до стискання кисті – 10 хв.

21. Результати безпеки

Небажані явища:

I-653: нудота (n=0); блювання (n=1);
артеріальна гіпертензія (n=2)

I-653/фент. 3 мкг/кг: нудота (n=5);
блювання (n=1); артеріальна гіпертензія
(n=2)

I-653/фент. 6 мкг/кг: нудота (n=6);
блювання (n=4); артеріальна гіпертензія
(n=1)

Ізоф./фент. 3 мкг/кг: нудота (n=5);
блювання (n=1); артеріальна гіпертензія



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

	<p>(n=2)</p> <p><u>Ізоф./фент. 6 мкг/кг: нудота (n=3); блювання (n=2); артеріальна гіпертензія (n=1)</u></p> <p>Лабораторні показники: Підвищенні рівні лабораторних показників, які потенційно могли мати клінічне значення, спостерігалися з боку лейкоцитів, протромбінового часу, глюкози, КФК, АСТ і АЛТ. Жодне з цих відхилень не вважалося клінічно значущим. Підвищення рівня КФК і глюкози було клінічно значущим і, ймовірно, було результатом хірургічних маніпуляцій.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>I-653 (десфлуран) забезпечував клінічно прийнятну анестезію із застосуванням фентанілу або без нього у пацієнтів віком 18–65 років. Як і у випадку з іншими летючими анестетиками, додавання фентанілу знижувало МАК десфлурану та ізофлурану. Доза фентанілу 3 мкг/кг у групі десфлурану знижувала МАК з 6,33 % і 6,35 % до 3,12 % і 3,46 % (зниження на 51–46 %). При дозі фентанілу 6 мкг/кг МАК додатково знижалася до 2,25 % і 2,97 % (зниження на 64–53 %). Аналогічним чином, у групах, які отримували ізофлуран, МАК знижалася на 45 % при введенні фентанілу в дозі 3 мкг/кг і на 57 % при введенні фентанілу в дозі 6 мкг/кг. Час до пробудження був значно коротшим (6 хв) у всіх групах, які отримували десфлуран, порівняно з групами, які отримували ізофлуран (9 хв). Найчастішими побічними явищами були нудота, блювання і артеріальна гіпертензія. Усі вони були пов'язані з хірургічною процедурою.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>Підпис: Джессіка Сватек</p> <p>Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 18.01.2024 18:40 CST</p> <p>E-mail: jessica_svatek@baxter.com (ін. підпис)</p> <p>(П. І. Б.) «КРАТІЯ ЛТД» Ідентифікаційний код 38002596 №1</p> <p>ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ ДОСТОВІРНІСТЬ ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ КІВАУРІС Н.В.</p>

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 10

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid					
2. The applicant	Baxter SA, Belgium					
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium					
4. the undertaken study:	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">yes</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">no</td> <td style="text-align: center;">if not explain</td> </tr> </table>	<input checked="" type="checkbox"/>	yes	<input type="checkbox"/>	no	if not explain
<input checked="" type="checkbox"/>	yes	<input type="checkbox"/>	no	if not explain		
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance					
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	<p>A Final Report of Comparative Anesthetic Effects of I-653 and Isoflurane in Combination with Midazolam in Surgical Patients;</p> <p>I-653-06B</p> <p>IND #32,363</p>					
6. Phase of clinical research	Phase II					
7. Time frame of clinical research	28 Jun 1989 – 19 Apr 1990					
8. Countries where the clinical research was conducted	United States					
9. The number of persons under investigation:	<p>Planned: 150 subjects</p> <p>Enrolled: 93 subjects</p> <p>Analyzed: 93 subjects</p>					

10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To determine the safety and MAC reduction of desflurane and isoflurane when administered in combination with midazolam, and to determine the effects of this combination on the maintenance of, and emergence from anesthesia.
11. Clinical research design	Open-Label, controlled, randomized, parallel Study
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Patients undergoing elective surgical procedures • ASA Status: I or II • Age: 18 to 65 years • Sex: Male and Female • Patients giving written informed consent after the nature of the study has been fully explained.
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	<p>Name of dug product: Desflurane (I-653)</p> <p>Treatment groups: Group 1: O₂/Desflurane</p> <p>Group 2: O₂/Desflurane with midazolam 25 µg/kg</p> <p>Group 3: O₂/Desflurane with midazolam 50 µg/kg</p> <p>Mode of administration: inhalation</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Name of dug product: Isoflurane</p> <p>Name of dug product: Group 4: O₂/Isoflurane with midazolam 25 µg/kg</p> <p>Group 5: O₂/Isoflurane with midazolam 50 µg/kg</p> <p>Mode of administration: inhalation</p>
15. Concomitant therapy	There were to be 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	<ul style="list-style-type: none"> • Anesthetic agent MAC determination and MAC reduction by midazolam.

17. Safety assessment criteria

- Total duration of anesthesia (time from induction to the time the inhalational agent was discontinued) and awakening time.
- Mean end-tidal concentration required to maintain hemodynamics.
- Additional fentanyl, antihypertensives and inotropic agents required to maintain hemodynamics.
- Time to open eyes.
- Time to respond to verbal commands.

- 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, RBC, platelets, Hemoglobin, Hematocrit, MCV and prothrombin time), serum chemistry (sodium, potassium, chloride, BUN, creatinine, calcium, albumin, glucose, bilirubin, CPK, SGOT, SGPT, alkaline phosphatase), and urinalysis (pH, specific gravity, glucose, ketone, protein, WBC, RBC, casts, bacteria and crystals) were performed at admission and post-operative period.
- Electrocardiograph was monitored prior to study drug administration and if medically indicated, prior to study completion.

18. Statistical methods

Demographic data was summarized by treatment/midazolam dose group and then pooled over midazolam doses within each inhalational agent.

Efficacy: The mean, median and range of MAC were given by treatment/midazolam dose group and by age stratum.

Cardiovascular function, respiratory parameters, inspired agent concentration, end-tidal agent concentration were also presented by treatment group and by age stratum.

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 treatment/midazolam dose group.

The determination of MAC of inhalational agent was achieved by up-and-down technique.

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.

Desflurane:

Mean age: 39.8 yrs

Desflurane/Midazolam 25 µg/kg:

Mean age: 44.6 yrs

Desflurane/Midazolam 50 µg/kg:

Mean age: 42.5 yrs

Isoflurane/Midazolam 25 µg/kg:

Mean age: 45.1 yrs

Isoflurane/Midazolam 50 µg/kg:

Mean age: 43.2 yrs

20. Efficiency results

Desflurane:

MAC 18-30: 6.86

MAC 31-65: 5.85

Anesthetic Time (min.): 149

Time to Open Eyes (min.): 8

Time to Squeeze Hans (min): 10

Desflurane/Midazolam 25 µg/kg:

MAC 18-30: N/A

MAC 31-65: 4.93

Anesthetic Time (min.): 140

Time to Open Eyes (min.): 7

Time to Squeeze Hans (min): 7

Desflurane/Midazolam 50 µg/kg:

MAC 18-30: N/A

MAC 31-65: 4.88

Anesthetic Time (min.): 149

Time to Open Eyes (min.): 6

Time to Squeeze Hans (min): 7

Isoflurane/Midazolam 25 µg/kg:

MAC 18-30: 1.10

MAC 31-65: 0.91
Anesthetic Time (min.): 161
Time to Open Eyes (min.): 19
Time to Squeeze Hans (min): 21

Isoflurane/Midazolam 50 µg/kg:
MAC 18-30: N/A
MAC 31-65: 0.94
Anesthetic Time (min.): 151
Time to Open Eyes (min.): 16
Time to Squeeze Hans (min): 18

21. Safety results

Desflurane:
Nausea: 4
Vomiting: 3

Desflurane/Midazolam 25 µg/kg:
Nausea: 4
Vomiting: 1

Desflurane/Midazolam 50 µg/kg:
Nausea: 4
Vomiting: 2

Isoflurane/Midazolam 25 µg/kg:
Nausea: 1
Vomiting: 1

Isoflurane/Midazolam 50 µg/kg:
Nausea: 4
Vomiting: 2

22. Conclusion (evaluation)

Desflurane proved to be a safe and effective agent inhalational anesthetic for general surgical procedures. Desflurane demonstrated superior awakening from anesthesia.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 18:40 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 № 10

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	Фінальний звіт щодо порівняння анестетичних ефектів I-653 та ізофлурану в комбінації з мідазоламом у хірургічних пацієнтів; I-653-06B IND #32,363				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II				
7. Період проведення клінічного випробування	З 28 червня 1989 року до 19 квітня 1990 року				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 150 пацієнтів Були включені в дослідження: 93				



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

	пацієнти Проаналізовано: 93 пацієнти
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити безпеку та зниження МАК десфлурану та ізофлурану при введенні у комбінації з мідазоламом, а також визначити вплив цієї комбінації на підтримку анестезії та вихід з неї.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите контрольоване рандомізоване дослідження у паралельних групах
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти, яким проводяться планові хірургічні втручання • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА): I або II • Вік: від 18 до 65 років • Стать: чоловіки і жінки • Пацієнти надавали письмову інформовану згоду після того, як їм повністю пояснено характер дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва препарату: десфлуран (I-653)</p> <p>Групи лікування: Група 1: O₂/десфлуран</p> <p>Група 2: O₂/десфлуран з мідазоламом 25 мкг/кг</p> <p>Група 3: O₂/десфлуран з мідазоламом 50 мкг/кг</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва препарату: ізофлуран</p> <p>Назва препарату: Група 4: O₂/ізофлуран з мідазоламом 25 мкг/кг</p> <p>Група 5: O₂/ізофлуран з мідазоламом 50 мкг/кг</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
15. Супутня терапія	Не було жодних обмежень щодо застосування інших препаратів протягом або після операції.



**ВЕРСИЯ ЗРОБЛЕНО
ОРИГІНОМ У ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІВАУРІС Н.В.**

	застосовані супутні препарати було необхідно зареєструвати в медичній картці пацієнта.
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Визначення МАК анестетика і зниження МАК мідазоламом. • Загальна тривалість анестезії (час від індукції до припинення введення інгаляційного препарату) і час пробудження. • Середня концентрація в кінці видиху, необхідна для підтримки гемодинаміки. • Додаткове введення фентанілу, гіпотензивних та інотропних препаратів, необхідних для підтримки гемодинаміки. • Час до відкриття очей. • Час до реакції на вербальні команди.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, насичення киснем, рівень CO₂ в кінці видиху і температуру оцінювали до індукції анестезії, з інтервалом в 2 хвилини від індукції до розрізу, з інтервалом в 1 хвилину протягом 5 хвилин після розрізу і кожні 15 хвилин до закінчення операції. • Лабораторні дослідження, що включають гематологічні (лейкоцити, еритроцити, тромбоцити, гемоглобін, гематокрит, середній об'єм еритроцитів і протромбіновий час), біохімічні показники сироватки крові (натрій, калій, хлориди, азот сечовини крові, креатинін, кальцій, альбумін, глюкоза, білірубін, КФК, АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза) і аналіз сечі (рН, питома вага, глюкоза, кетон, білок, лейкоцити, еритроцити, циліндри, бактерії і кристали) були виконані при надходженні і в післяопераційному періоді. • Електрокардіографічний моніторинг проводився перед введенням досліджуваного препарату і, за медичними показаннями, перед завершенням дослідження.
18. Статистичні методи	Демографічні дані були згруповані за групами лікування/дозою



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗАГАЛЬНИМ
ДИСТОВІРНОСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІВАЛЮК Н.В.**

	<p>потім дані за дозами мідазоламу були об'єднані в рамках кожного інгаляційного препарату.</p> <p>Ефективність: середнє значення, медіана та діапазон МАК були вказані залежно від групи лікування/доза мідазоламу та вікової категорії. Серцево-судинна функція, параметри дихання, концентрація вдихуваного препарату, концентрація препарату в кінці видиху також були вказані залежно від групи лікування та вікової категорії.</p> <p>Безпека: побічні реакції були підсумовані за ступенем тяжкості і за системами організму.</p> <p>Лабораторні дані порівнювали з відповідними нормальними діапазонами. Клінічно виражені відхилення лабораторних значень від норми (збільшення або зменшення) були підсумовані за часом та групами лікування/дозами мідазоламу.</p> <p>Визначення МАК інгаляційного засобу здійснювалося методом «вгору-вниз».</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Суттєвих відмінностей між групами лікування за жодною із зареєстрованих демографічних змінних не було.</p> <p>Десфлуран: Середній вік: 39,8 року</p> <p>Десфлуран/мідазолам 25 мкг/кг: Середній вік: 44,6 року</p> <p>Десфлуран/мідазолам 50 мкг/кг: Середній вік: 42,5 року</p> <p>Ізофлуран/мідазолам 25 мкг/кг: Середній вік: 45,1 року</p> <p>Ізофлуран/мідазолам 50 мкг/кг: Середній вік: 43,2 року</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Десфлуран: МАК 18–30: 6,86 МАК 31–65: 5,85 Час анестезії (хв.): 149 Час до відкриття очей (хв.): 8</p>



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

	<p>Час до стискання кисті (хв.): 10</p> <p>Десфлуран/мідазолам 25 мкг/кг: МАК 18–30: Н/Д, МАК 31–65: 4,93 Час анестезії (хв.): 140 Час до відкриття очей (хв.): 7 Час до стискання кисті (хв.): 7</p> <p>Десфлуран/мідазолам 50 мкг/кг: МАК 18–30: Н/Д МАК 31–65: 4,88 Час анестезії (хв.): 149 Час до відкриття очей (хв.): 6 Час до стискання кисті (хв.): 7</p> <p>Ізофлуран/мідазолам 25 мкг/кг: МАК 18–30: 1,10 МАК 31–65: 0,91 Час анестезії (хв.): 161 Час до відкриття очей (хв.): 19 Час до стискання кисті (хв.): 21</p> <p>Ізофлуран/мідазолам 50 мкг/кг: МАК 18–30: Н/Д МАК 31–65: 0,94 Час введення анестетика (хв.): 151 Час до відкриття очей (хв.): 16 Час до стискання кисті (хв.): 18</p>
21. Результати безпеки	<p>Десфлуран: Нудота: 4 Блювання: 3</p> <p>Десфлуран/мідазолам 25 мкг/кг: Нудота: 4 Блювання: 1</p> <p>Десфлуран/мідазолам 50 мкг/кг: Нудота: 4 Блювання: 2</p> <p>Ізофлуран/мідазолам 25 мкг/кг: Нудота: 1 Блювання: 1</p> <p>Ізофлуран/мідазолам 50 мкг/кг: Нудота: 4 Блювання: 2</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Десфлуран виявився безпечним і ефективним інгаляційним засобом для загальних хірургічних процедур.</p>



**ПЕРЕКЛАД ОФОРМЛЕНО
ЗГІДНО В ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.**

Десфлуран продемонстрував кращі характеристики щодо пробудження після анестезії.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Підпис: Джессіка Сватек

Електронний підпис: Джессіка Сватек
Підстава: Я затверджую цей документ
Дата: 18.01.2024 18:40 CST

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

_____ (П. І. Б.)



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

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

Clinical research report No 11

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 I-653 and Isoflurane with Nitrous Oxide and Fentanyl in Surgical Patients;

I-653-06C

IND #32, 363 |
| 6. Phase of clinical research | Phase II |
| 7. Time frame of clinical research | 24 Jul 1989 – 03 Feb 1990 |
| 8. Countries where the clinical research was conducted | United States |
| 9. The number of persons under investigation: | Planned: 120 subjects
Enrolled: 91 subjects
Analyzed: 91 subjects |
| 10. Purpose and secondary objectives of the clinical research | To determine the safety and MAC reduction of desflurane and isoflurane when administered in combination with 60% |

	<p>nitrous oxide and fentanyl, and to determine the effects of this combination on the maintenance of, and emergence from anesthesia.</p>
11. Clinical research design	Open-label, controlled, randomized, parallel study
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Patients undergoing elective surgical procedures. • ASA Status: I or II. • Age: 18 to 65 years, inclusive. • Sex: Male and Female. • Patients giving written informed consent after the nature of the study has been fully explained.
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	<p>Name of drug product: Desflurane (I-653)</p> <p>Treatment groups: Group 1: 60% N₂O/O₂/Desflurane</p> <p>Group 2: 60% N₂O/O₂/Desflurane with fentanyl 3 µg/kg</p> <p>Group 3: 60% N₂O/O₂/Desflurane with fentanyl 6 µg/kg</p> <p>Group 4: 60% N₂O/O₂/Desflurane with fentanyl 9 µg/kg</p> <p>Mode of administration: inhalation</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Name of drug product: Isoflurane</p> <p>Treatment groups: Group 5: 60% N₂O/O₂/Isoflurane with fentanyl 3 µg/kg</p> <p>Mode of administration: inhalation</p>
15. Concomitant therapy	<p>There are no restrictions on other peri-operative or post-operative medications used. All concomitant medications given were recorded on the appropriate case report form.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Anesthetic agent MAC determination and MAC reduction by fentanyl. • Total duration of anesthesia (time from induction to the time the inhalational

17. Safety assessment criteria

- agent was discontinued) and awakening time.
- Mean end-tidal concentration required to maintain hemodynamics.
 - Additional fentanyl, antihypertensives and inotropic agents required to maintain hemodynamics.
 - Time to open eyes.
 - Time to respond to verbal commands.
- 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, RBC, platelets, hemoglobin, hematocrit, MCV and prothrombin time), serum chemistry (sodium, potassium, chloride, BUN, creatinine, calcium, albumin, glucose, bilirubin, CPK, SGOT, SGPT, alkaline phosphatase), and urinalysis (pH, specific gravity, glucose, ketone, protein, WBC, RBC, casts, bacteria and crystals) were performed at admission and post-operative period.
 - Electrocardiograph was monitored prior to study drug administration and if medically indicated, prior to study completion.

18. Statistical methods

Demographic data was summarized by treatment/fentanyl dose group and then pooled over fentanyl doses within each inhalational agent.

Efficacy: The mean, median and range of MAC were given by treatment/fentanyl dose group and by age stratum. cardiovascular function, respiratory parameters, inspired agent concentration, end-tidal agent concentration were also presented by treatment group and by age stratum.

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 treatment/fentanyl dose group.

The determination of MAC of inhalational agent was achieved by up-and-down technique.

There were no significant differences between treatments groups for any of the demographic variables recorded.

Desflurane:

Mean age: 39.9 yrs

Desflurane/Fentanyl 3 µg/kg:

Mean age: 42.5 yrs

Desflurane/Fentanyl 6 µg/kg:

Mean age: 44.3 yrs

Desflurane/Fentanyl 9 µg/kg:

Mean age: 39.0 yrs

Isoflurane/Fentanyl 3 µg/kg:

Mean age: 37.9 yrs

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

20. Efficiency results

Desflurane:

MAC 18-30: N/A

MAC 31-65: 4.37

Anesthetic Time (min.): 121

Time to Open Eyes (min.): 9

Time to Squeeze Hans (min): 11

Desflurane/Fentanyl 3 µg/kg:

MAC 18-30: N/A

MAC 31-65: 3.42

Anesthetic Time (min.): 83

Time to Open Eyes (min.): 5

Time to Squeeze Hans (min): 7

Desflurane/Fentanyl 6 µg/kg:

MAC 18-30: N/A

MAC 31-65: 1.07

Anesthetic Time (min.): 129

Time to Open Eyes (min.): 4

Time to Squeeze Hans (min): 6

Desflurane/Fentanyl 9 µg/kg:

MAC 18-30: N/A

MAC 31-65: N/A

Anesthetic Time (min.): 129

Time to Open Eyes (min.): 4

Time to Squeeze Hans (min): 5

Isoflurane/Fentanyl 3 µg/kg:

MAC 18-30: 0.35

MAC 31-65: 0.30

Anesthetic Time (min.): 117

Time to Open Eyes (min.): 11

Time to Squeeze Hans (min): 12

21. Safety results

There were no significant differences between treatments groups for any of the demographic variables recorded.

Desflurane:

Nausea: 5

Vomiting: 2

Desflurane/Fentanyl 3 µg/kg:

Nausea: 2

Vomiting: 3

Desflurane/Fentanyl 6 µg/kg:

Nausea: 7

Vomiting: 3

Desflurane/Fentanyl 9 µg/kg:

Nausea: 8

Vomiting: 1

Isoflurane/Fentanyl 3 µg/kg:

Nausea: 6

Vomiting: 5

22. Conclusion (evaluation)

Desflurane proved to be a safe and effective agent inhalational anesthetic for general surgical procedures. The concentration of desflurane used needs to be reduced in the presence of fentanyl and nitrous oxide. Desflurane demonstrated superior awakening from anesthesia.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 18:40 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 № 11

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина				
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія				
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія				
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльні анестетичні ефекти I-653 та ізофлурану із закисом азоту та фентанілом у хірургічних пацієнтів; I-653-06C IND #32, 363				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II				
7. Період проведення клінічного випробування	3 24 липня 1989 року до 3 лютого 1990 року				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 120 пацієнтів, Були включені в дослідження: 91				



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

	<p>пацієнт</p> <p>Проаналізовано: 91 пацієнт</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити безпеку та зниження МАК десфлурану та ізофлурану при введенні у комбінації з 60 % закисом азоту та фентанілом, а також визначити вплив цієї комбінації на підтримку анестезії та вихід з неї.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите контрольоване рандомізоване дослідження у паралельних групах
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти, яким проводяться планові хірургічні втручання. • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА): I або II. • Вік: від 18 до 65 років включно. • Стать: чоловіки і жінки. • Пацієнти надавали письмову інформовану згоду після того, як їм повністю пояснено характер дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: десфлуран (I-653)</p> <p>Групи лікування: Група 1: 60 % N₂O/O₂/десфлуран</p> <p>Група 2: 60 % N₂O/O₂/десфлуран з фентанілом 3 мкг/кг</p> <p>Група 3: 60 % N₂O/O₂/десфлуран з фентанілом 6 мкг/кг</p> <p>Група 4: 60 % N₂O/O₂/десфлуран з фентанілом 9 мкг/кг</p> <p>Спосіб введення: інгаляційний</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: ізофлуран</p> <p>Групи лікування: Група 5: 60 % N₂O/O₂/ізофлуран з фентанілом 3 мкг/кг</p> <p>Спосіб введення: інгаляційний</p>



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

15. Супутня терапія	Не було жодних обмежень щодо застосування інших препаратів до, протягом або після операції. Усі застосовані супутні препарати було необхідно зареєструвати в медичній картці пацієнта.
16. Критерії оцінки ефективності	<ul style="list-style-type: none"> • Визначення МАК анестетика і зниження МАК фентанілом. • Загальна тривалість анестезії (час від індукції до припинення введення інгаляційного препарату) і час пробудження. • Середня концентрація в кінці видиху, необхідна для підтримки гемодинаміки. • Додаткове введення фентанілу, гіпотензивних та інотропних препаратів, необхідних для підтримки гемодинаміки. • Час до відкриття очей. • Час до реакції на вербальні команди.
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, насичення киснем, рівень CO₂ в кінці видиху і температуру оцінювали до індукції анестезії, з інтервалом в 2 хвилини від індукції до розрізу, з інтервалом в 1 хвилину протягом 5 хвилин після розрізу і кожні 15 хвилин до закінчення операції. • Лабораторні дослідження, що включають гематологічні (лейкоцити, еритроцити, тромбоцити, гемоглобін, гематокрит, середній об'єм еритроцитів і протромбіновий час), біохімічні показники сироватки крові (натрій, калій, хлориди, азот сечовини крові, креатинін, кальцій, альбумін, глюкоза, білірубін, КФК, АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза) і аналіз сечі (рН, питома вага, глюкоза, кетон, білок, лейкоцити, еритроцити, циліндри, бактерії і кристали) були виконані при надходженні і в післяопераційному періоді. • Електрокардіографічний моніторинг проводився перед введенням досліджуваного препарату і, за



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

20. Результати ефективності

Десфлуран:

МАК 18–30: Н/Д

МАК 31–65: 4,37

Час анестезії (хв.): 121

Час до відкриття очей (хв.): 9

Час до стискання кисті (хв.): 11

Десфлуран/фентаніл 3 мкг/кг:

МАК 18–30: Н/Д

МАК 31–65: 3,42

Час анестезії (хв.): 83

Час до відкриття очей (хв.): 5

Час до стискання кисті (хв.): 7

Десфлуран/фентаніл 6 мкг/кг:

МАК 18–30: Н/Д

МАК 31–65: 1,07

Час анестезії (хв.): 129

Час до відкриття очей (хв.): 4

Час до стискання кисті (хв.): 6

Десфлуран/фентаніл 9 мкг/кг:

МАК 18–30: Н/Д

МАК 31–65: Н/Д

Час анестезії (хв.): 129

Час до відкриття очей (хв.): 4

Час до стискання кисті (хв.): 5

Ізофлуран/фентаніл 3 мкг/кг:

МАК 18–30: 0,35

МАК 31–65: 0,30

Час анестезії (хв.): 117

Час до відкриття очей (хв.): 11

Час до стискання кисті (хв.): 12

21. Результати безпеки

Суттєвих відмінностей між групами лікування за жодною із зареєстрованих демографічних змінних не було.

Десфлуран:

Нудота: 5

Блювання: 2

Десфлуран/фентаніл 3 мкг/кг:

Нудота: 2

Блювання: 3

Десфлуран/фентаніл 6 мкг/кг:

Нудота: 7

Блювання: 3

Десфлуран/фентаніл 9 мкг/кг:

Нудота: 8



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

	Блювання: 1 Ізофлуран/фентаніл 3 мкг/кг: Нудота: 6 Блювання: 5
22. Висновок (заклучення)	Десфлуран виявився безпечним і ефективним інгаляційним анестетиком для загальних хірургічних процедур. Концентрацію використовуваного десфлурану необхідно знизити при застосуванні фентанілу і закису азоту. Десфлуран продемонстрував кращі характеристики щодо пробудження після анестезії.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	Підпис: Джессіка Сватек Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 18.01.2024 18:40 CST E-mail: jessica_svatek@baxter.com (підпис) _____ (П. І. Б.)



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
 ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
 ДОСТОВІРНІСТЬ
 ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
 КИНАУРС 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 12

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid
2. The applicant	Baxter SA, Belgium
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium
4. the undertaken study:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	The Comparative Anesthetic Effects of Desflurane and Isoflurane During Coronary Artery Bypass Surgery I-653-07 IND #32,363
6. Phase of clinical research	Phase II
7. Time frame of clinical research	3 Oct 1989 – 24 Jul 1990
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: 120 subjects Enrolled: 115 subjects Analyzed: 115 subjects
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To evaluate the effectiveness (somatic, sympathetic and hemodynamic responses to surgical stimulation) and safety of desflurane

	as compared to isoflurane in cardiac surgical patients.
11. Clinical research design	Multi-center, open-label, controlled, randomized parallel study.
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Patients undergoing elective coronary artery bypass surgery • ASA II, III or IV • Age: between 35 and 80 years, inclusive • Sex: male or female • Patients giving written informed consent after the nature of the study has been fully explained.
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	<p>Name of drug product: Desflurane</p> <p>Dose: 1.0 to 2.0 MAC during induction and 1.0 MAC for maintenance</p> <p>Mode of administration: Inhalation</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Name of drug product: Isoflurane</p> <p>Dose: 1.0 to 2.0 MAC during induction and 1.0 MAC for maintenance</p> <p>Mode of administration: Inhalation</p>
15. Concomitant therapy	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	<p>Intra-operative Parameters</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemodynamic and biochemical parameters • Mean and peak end-tidal concentration of inhalational agent to maintain blood pressure and heart rate within 20% of baseline • End-tidal concentration of inhalational agent at the end of anesthesia • Percent of patients needing additional fentanyl dose and/or benzodiazepine during induction and/or maintenance of anesthesia including cardiopulmonary bypass • The doses of additional fentanyl and/or benzodiazepine during maintenance of anesthesia including cardiopulmonary bypass; the time

from induction to the administration of these agents

- Duration of administration of inhalation agent (from induction of anesthesia to the time the inhalation agent was discontinued before cardiopulmonary bypass)
- Duration of administration of inhalation agent after cardiopulmonary bypass until the end of surgery
- Number of patients needing additional antihypertensive, beta-blocker, anticholinergic and inotropic agents to control heart rate and blood pressure

Postoperative Parameters

- Incidence of intra-operative recall
- Medical history, physical examination, 12 lead electrocardiogram (ECG) and laboratory evaluations consisting of hematology, hemoglobin, hematocrit and serum potassium were performed at admission and in the post-operative period.
- Discharge information and adverse reactions were collected. Adverse events were rated by the investigator by severity and relationship to study drug. The times from surgery to the times the patient was discharged from the ICU and from the hospital were collected.

17. Safety assessment criteria

18. Statistical methods

Demographic data was summarized by center by treatment group and then pooled over all centers.

Efficacy: Hemodynamic and biochemical parameters, inspired agent concentration, end-tidal agent concentration, number of patients requiring additional fentanyl and/or benzodiazepine and duration of administration of inhalational agent were also presented by treatment group and by center. The overall conclusions are based on the pooled analyses.

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 significant differences between treatments groups for age or body weight at baseline. The distribution of sex, race and ASA status was comparable between the two groups.

Desflurane

Age (yrs): 60.3
 Weight (kg): 86.1
 Height (cm): 173
 Sex (male/female): 48/9
 Race (Caucasian/Black/Hispanic/Other): 50/4/0/3
 ASA status (II/III/IV): 2/27/28

Isoflurane

Age (yrs): 60.4
 Weight (kg): 83.1
 Height (cm): 170
 Sex (male/female): 42/16
 Race (Caucasian/Black/Hispanic/Other): 50/6/1/1
 ASA status (II/III/IV): 1/23/32

20. Efficiency results

Desflurane

Baseline; End of Surgery:
 MAP (mmHg): 115; 93.5
 Heart Rate (BPM): 60.1; 83.5
 Pulm Diast (mmHg): 14.2; 14.6
 Pulm Cap Wedge P (mmHg): 16.1; 12.5
 Cardiac Output (L/min): 5; 5.2*
 O₂/Sat (%): 98.4; 99.5
 PaCO₂ (mmHg): 43.6; 37.3
 pH: 7.35; 7.36
 SVR (dynes/S/cm⁵): 1380; 1164
 PVR (dynes/S/cm⁵): 103.9; 145.2
 Cardiac Index (L/min/m²): 2.5; 2.6*
 Stroke Vol. Index (mL/beat/m²): 42.69; 31.71*

Isoflurane

Baseline; End of Surgery:
 MAP (mmHg): 119; 97.2
 Heart Rate (BPM): 64.2; 90.5
 Pulm Diast (mmHg): 13.0; 13.7
 Pulm Cap Wedge P (mmHg): 14.5; 12.8
 Cardiac Output (L/min); 5.4; 5.2
 O₂/Sat (%): 98.0; 99.2
 PaCO₂ (mmHg): 43.4; 38.6
 pH: 7.35; 7.36

	<p>SVR (dynes/S/cm⁵): 1348; 1309 PVR (dynes/S/cm⁵): 98.3; 144.2 Cardiac Index (L/min/m²): 2.8; 2.6 Stroke Vol. Index (mL/beat/m²): 44.84; 29.93</p> <p>*The mean change from baseline for desflurane is significantly different from the mean change for isoflurane (p < 0.05)</p>
<p>21. Safety results</p>	<p>Desflurane Adverse Events - Possibly Related: 2 Deaths - Not Related: 2 Days to Discharge from ICU: 2.1 Days to Discharge from Hospital: 9.9</p> <p>Isoflurane Adverse Events - Possibly Related: 1 Deaths - Not Related: 2 Days to Discharge from ICU: 2.6 Days to Discharge from Hospital: 10.5</p>
<p>22. Conclusion (evaluation)</p>	<p>Neither O₂/isoflurane nor O₂/desflurane caused any consistent hemodynamic changes. The majority of the patients had experienced decreases of hemoglobin and hematocrit due to blood loss (during the surgery) or hemodilution with intravenous fluids. Four patients died after the end of surgery but prior to discharge from the hospital. Two received desflurane, two received isoflurane. None of the deaths were considered related to the anesthesia. Desflurane was comparable to isoflurane with respect to both safety and efficacy for patients undergoing coronary bypass surgery.</p>

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
 Reason: I approve this document
 Date: Jan 18, 2024 18:40 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 № 12

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	Порівняльні анестетичні ефекти десфлурану та ізофлурану під час операції аортокоронарного шунтування I-653-07 IND #32,363				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза II				
7. Період проведення клінічного випробування	З 3 жовтня 1989 року до 24 липня 1990 року				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 120 пацієнтів Були включені в дослідження: 115 пацієнтів Проаналізовано: 115 пацієнтів				



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

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити ефективність (соматичні, симпатичні та гемодинамічні реакції на хірургічну стимуляцію) та безпеку десфлурану порівняно з ізофлураном у кардіохірургічних пацієнтів.
11. Дизайн клінічного випробування	Багатоцентрове відкрите контрольоване рандомізоване дослідження у паралельних групах
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти, яким проводиться планове аортокоронарне шунтування • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) II, III або IV • Вік: від 35 до 80 років включно • Стать: чоловіки та жінки • Пацієнти надавали письмову інформовану згоду після того, як їм повністю пояснено характер дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: десфлуран</p> <p>Доза: від 1,0 до 2,0 МАК під час індукції і 1,0 МАК для підтримки</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: ізофлуран</p> <p>Доза: від 1,0 до 2,0 МАК під час індукції і 1,0 МАК для підтримки</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
15. Супутня терапія	Не було жодних обмежень щодо застосування інших препаратів до, протягом або після операції. Усі застосовані супутні препарати було необхідно зареєструвати в медичній картці пацієнта.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Інтраопераційні параметри</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гемодинамічні та біохімічні показники • Середня і пікова концентрація інгаляційного засобу в кінці видиху для підтримки артеріального тиску і частоти серцевих скорочень в межах 20 % від вихідного рівня



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

- Концентрація інгаляційного засобу в кінці видиху при завершенні анестезії
- Відсоток пацієнтів, які потребують додаткового введення фентанілу та/або бензодіазепіну під час індукції та/або підтримки анестезії, включаючи штучний кровообіг
- Додаткові дози фентанілу та/або бензодіазепіну під час підтримуючої анестезії, включаючи штучний кровообіг; час від індукції до введення цих препаратів
- Тривалість введення інгаляційного засобу (від індукції анестезії до припинення введення інгаляційного засобу перед проведенням штучного кровообігу)
- Тривалість введення інгаляційного засобу після штучного кровообігу до завершення операції
- Кількість пацієнтів, які потребують додаткового введення гіпотензивних препаратів, бета-блокаторів, антихолінергічних та інотропних препаратів для контролю частоти серцевих скорочень та артеріального тиску

Післяопераційні параметри

- Частота пробудження під час оперативного втручання

17. Критерії оцінки безпеки

- При надходженні і в післяопераційному періоді оцінювали анамнез, проводили фізикальний огляд, електрокардіографію (ЕКГ) в 12 відведеннях і лабораторні дослідження, включаючи гематологічні показники, гемоглобін, гематокрит і калій в сироватці крові.
- Була зібрана інформація про виписку і небажані явища. Небажані явища оцінювалися дослідником за ступенем тяжкості і за взаємозв'язком з досліджуваним препаратом. Були зібрані дані про час від операції до моменту виписки пацієнта з відділення інтенсивної терапії та з лікарні.



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

18. Статистичні методи

Демографічні дані були узагальнені у центрах за групами лікування, а потім дані всіх центрів були об'єднані.

Ефективність: гемодинамічні та біохімічні параметри, концентрація інгаляційного препарату на вдиху, концентрація препарату в кінці видиху, кількість пацієнтів, які потребують додаткового введення фентанілу та/або бензодіазепіну, та тривалість введення інгаляційного препарату також були представлені у розбивці за групами лікування та центрами. Загальні висновки засновані на об'єднаному аналізі.

Безпека: побічні реакції були підсумовані за ступенем тяжкості і за системами організму. Лабораторні дані порівнювали з відповідними нормальними діапазонами. Клінічно виражені відхилення лабораторних значень від норми (збільшення або зменшення) були підсумовані за часом та групами лікування.

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

На вихідному рівні не було виявлено суттєвих відмінностей між групами лікування за віком або масою тіла. Розподіл за статтю, расою та статусом АТА був порівнянним між двома групами.

Десфлуран

Вік (років): 60,3

Маса тіла (кг): 86,1

Зріст (см): 173

Стать (чоловік/жінка): 48/9

Раса (європеїди/негроїди/іспанського походження/інші): 50/4/0/3

Статус АТА (II/III/IV): 2/27/28

Ізофлуран

Вік (років): 60,4

Маса тіла (кг): 83,1

Зріст (см): 170

Стать (чоловік/жінка): 42/16

Раса (європеїди/негроїди/іспанського походження/інші): 50/6/1/1

Статус АТА (II/III/IV): 1/23/32

20. Результати ефективності

Десфлуран

Вихідний рівень; кінець операції



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

Середній АТ (мм рт. ст.): 115; 93,5
 Частота серцевих скорочень (BPM): 60,1; 83,5
 Леген. діастол. (мм рт. ст.): 14,2; 14,6
 Тиск заклинювання в легеневих капілярах (мм рт. ст.): 16,1; 12,5
 Серцевий викид (л/хв): 5; 5,2*
 O₂/насичення (%): 98,4; 99,5
 PaCO₂ (мм рт. ст.): 43,6; 37,3
 рН: 7,35; 7,36
 SVR (дин/с/см²): 1380; 1164
 PVR (дин/с/см²): 103,9; 145,2
 Серцевий індекс (л/хв/м²): 2,5; 2,6*
 Індекс систолічного об'єму кровотоку (мл/удар/м²): 42,69; 31,71*

Ізофлуран

Вихідний рівень; кінець операції:

Середній АТ (мм рт. ст.): 119; 97,2
 Частота серцевих скорочень (BPM): 64,2; 90,5
 Леген. діастол. (мм рт. ст.): 13,0; 13,7
 Тиск заклинювання в легеневих капілярах (мм рт. ст.): 14,5; 12,8
 Серцевий викид (л/хв): 5,4; 5,2
 O₂/насичення (%): 98,0; 99,2
 PaCO₂ (мм рт. ст.): 43,4; 38,6
 рН: 7,35; 7,36
 SVR (дин/с/см²): 1348; 1309
 PVR (дин/с/см²): 98,3; 144,2
 Серцевий індекс (л/хв/м²): 2,8; 2,6
 Індекс систолічного об'єму кровотоку (мл/удар/м²): 44,84; 29,93

*Середня зміна від вихідного рівня для десфлурану значно відрізняється від середньої зміни для ізофлурану (p < 0,05)

21. Результати безпеки

Десфлуран

Небажані явища – можливо пов'язані: 2
 Летальні випадки – не пов'язані: 2
 Дні до виписки з відділення інтенсивної терапії: 2,1
 Днів до виписки з лікарні: 9,9

Ізофлуран

Небажані явища – можливо пов'язані: 1
 Летальні випадки – не пов'язані: 2
 Днів до виписки з відділення інтенсивної терапії: 2,6
 Днів до виписки з лікарні: 10,5

22. Висновок (заключення)

Ні O₂/ізофлуран, ні O₂/десфлуран не спричиняли жодних систематичних з

Десфлуран зроблено з оригіналом
ДОВІРИВІСТЬ
ПЕРЕКЛАД ЗАСВІДОЧУЮ
КІВАУРІС Н.В.



гемодинаміки. У більшості пацієнтів спостерігалось зниження рівня гемоглобіну та гематокриту через крововтрату (під час операції) або гемодилуцію внутрішньовенними рідинами. Було чотири летальні випадки після закінчення операції, але до виписки з лікарні. У двох випадках застосовувався десфлуран, у двох – ізофлуран. Жоден з летальних випадків не вважався пов'язаним з анестезією. Десфлуран був порівняний з ізофлураном як за параметрами безпеки, так і за ефективністю у пацієнтів, яким проводили операцію коронарного шунтування.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

Підпис: Джессіка Сватек

Електронний підпис: Джессіка Сватек
Підстава: Я затверджую цей документ
Дата: 18.01.2024 18:40 CST

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

(П. І. Б.)



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРГІНАЛОМ
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 13

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: yes 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 Fentanyl in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery
I-653-07A
IND #32,363
6. Phase of clinical research Phase I
7. Time frame of clinical research 17 Apr 1990 – 26 Feb 1991
8. Countries where the clinical research was conducted United Kingdom
9. The number of persons under investigation: **Planned:** 60 subjects
Enrolled: 50 subjects
Analyzed: 50 subjects
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research To determine the safety and efficacy of desflurane versus fentanyl for coronary artery bypass surgery.

11. Clinical research design	Open-label, randomized, active-controlled study
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Patients undergoing elective coronary artery bypass surgery • ASA Status: II, III or IV • Age: 35 to 80 years, inclusive • Sex: male or female • Patients giving written informed consent after the nature of the study has been fully explained.
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	<p>Name of drug product: Desflurane</p> <p>Dose: 1.0 to 2.0 MAC</p> <p>Mode of administration: inhalation</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Name of drug product: Fentanyl</p> <p>Dose: up to 50 µg/kg</p> <p>Mode of administration: intravenous</p>
15. Concomitant therapy	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	<p>Intra-operative parameters</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemodynamic and biochemical parameters (measured at previously mentioned intervals). • Mean and peak end-tidal desflurane and halothane (if administered for light anesthesia in fentanyl treated patients) concentration required to maintain blood pressure and heart rate within 20% of baseline. • End-tidal desflurane agent concentration at the end of anesthesia. • The doses of thiopental, fentanyl, and/or midazolam during induction and/or maintenance of anesthesia including cardiopulmonary bypass; the time from induction to the administration of these agents. • Percent of patients needing additional fentanyl, midazolam, thiopental, and/or halothane during induction and/or

17. Safety assessment criteria

maintenance of anesthesia including cardiopulmonary bypass.

- Duration of administration of desflurane (from induction of anesthesia to the time the desflurane is discontinued before cardiopulmonary bypass, duration of administration of desflurane after cardiopulmonary bypass until the end of surgery).
- The patients needing additional antihypertensive, beta blocker, anticholinergic, and inotropic agents to control heart rate and/or blood pressure.
- The specific agents and doses used to control heart rate and/or blood pressure and the time from induction to the administration of these agents.

Post-operative parameters

- The 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.
- The time from when the patient underwent surgery until discharge from the ICU or recovery room was analyzed. The time from when the patient underwent surgery until discharge from the hospital was analyzed.
- Laboratory evaluations consisting of hemoglobin, hematocrit and potassium were performed at admission and during the post-operative period.
- Electrocardiograms were monitored at admission, prior to study drug administration, and 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, total dose of fentanyl, intra-operative recall, number of days to discharge from the ICU, and number of days to discharge from the hospital were also to be presented by treatment group.

<p>19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)</p>	<p>Safety: Adverse events were to be summarized by severity and by body system.</p> <p>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 dose group.</p> <p>Desflurane/O₂: Mean Age 59.9; ASA II = 10; ASA-III = 15</p> <p>Fentanyl/O₂: Mean Age 59.9; ASA II – 10; ASA-III - 15</p>
<p>20. Efficacy results</p>	<p>Desflurane Days until discharged from ICU: 1.3 Days until discharged from Hospital: 10.8</p> <p>Fentanyl Days until discharged from ICU: 1.2 Days until discharged from Hospital: 8.8</p>
<p>21. Safety results</p>	<p>Desflurane Cardiovascular adverse events: 12% Nervous system adverse events: 0%</p> <p>Fentanyl Cardiovascular adverse events: 32% Nervous system adverse events: 4%</p>
<p>22. Conclusion (evaluation)</p>	<p>Desflurane is a safe and effective inhalation agent when used for anesthesia before and after cardio-pulmonary bypass. Desflurane treated patients exhibited hemodynamic and biochemical parameters that were generally as stable as those seen in fentanyl patients.</p>

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 10:40 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 № 13

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	Фінальний звіт з безпеки та ефективності десфлурану порівняно з фентанілом у пацієнтів, яким проводиться операція аорткоронарного шунтування I-653-07A IND #32,363
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 17 квітня 1990 року до 26 лютого 1991 року
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Об'єднане Королівство
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 60 пацієнтів Були включені в дослідження: 50



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

	пацієнтів Проаналізовано: 50 пацієнтів
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити безпеку та ефективність десфлурану порівняно з фентанілом при аортокоронарному шунтуванні.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване дослідження з активним контролем
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти, яким проводиться планове аортокоронарне шунтування • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) II, III або IV • Вік: від 35 до 80 років включно • Стать: чоловіки та жінки • Пацієнти надавали письмову інформовану згоду після того, як характер дослідження був повністю їм пояснений.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Назва лікарського засобу: десфлуран Доза: від 1,0 до 2,0 МАК Спосіб застосування: інгаляційний
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Назва лікарського засобу: фентаніл Доза: до 50 мкг/кг Спосіб застосування: внутрішньовенний
15. Супутня терапія	Не було жодних обмежень щодо застосування інших препаратів до, протягом або після операції. Усі застосовані супутні препарати було необхідно зареєструвати в медичній картці пацієнта.
16. Критерії оцінки ефективності	Інтраопераційні параметри <ul style="list-style-type: none"> • Гемодинамічні та біохімічні показники (вимірювалися з раніше визначеними інтервалами). • Середня і максимальна кінцева концентрація десфлурану і галотану (при введенні для легкої анестезії пацієнтам, які отримували фентаніл), необхідна для підтримки артеріального тиску і частоти серцевих скорочень в межах 20 % від вихідного рівня.



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

- Концентрація десфлурану в кінці видиху при завершенні анестезії.
- Дози тіопенталу, фентанілу та/або мідазоламу під час індукції та/або підтримки анестезії, включаючи штучний кровообіг; час від індукції до введення цих препаратів.
- Відсоток пацієнтів, які потребують додаткового введення фентанілу, мідазоламу, тіопенталу та/або галотану під час індукції та/або підтримки анестезії, включаючи штучний кровообіг.
- Тривалість введення десфлурану (від початку анестезії до припинення введення десфлурану перед проведенням штучного кровообігу, тривалість введення десфлурану після штучного кровообігу до закінчення операції).
- Пацієнти, які потребують додаткового введення гіпотензивних препаратів, бета-блокаторів, антихолінергічних та інотропних препаратів для контролю частоти серцевих скорочень та/або артеріального тиску.
- Окремі препарати та дози, що використовуються для контролю частоти серцевих скорочень та артеріального тиску, а також час від індукції до введення цих препаратів.

Післяопераційні параметри

- Частота пробудження під час оперативного втручання

17. Критерії оцінки безпеки

- Пацієнтів опитували про небажані явища, що мали місце під час дослідження, включаючи їх тяжкість (легкі, помірні або тяжкі). Зв'язок з препаратом мав бути визначений дослідником як віддалений, можливий або вірогідний.
- Було проаналізовано час з моменту, коли пацієнту була зроблена операція, до виписки з відділення інтенсивної терапії або післяопераційної палати. Було проаналізовано час з моменту, коли пацієнту була зроблена операція, до виписки з лікарні.

Лабораторні дослідження, що включають визначення рівня гемоглобіну, гематокристу, калію,



**ПЕРЕВІРАНО
ЗГІДНО З АНАЛІЗОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІВАУРС Н.В.**

	<p>були проведені при надходженні і в післяопераційний період.</p> <ul style="list-style-type: none"> Електрокардіографія проводилася при надходженні, перед введенням досліджуваного препарату і перед завершенням дослідження.
18. Статистичні методи	<p>Демографічні дані були узагальнені за групами лікування.</p> <p>Ефективність: серцево-судинна функція, параметри дихання, тривалість анестезії, концентрація десфлурану в кінці видиху, загальна доза фентанілу, частота пробудження під час оперативного втручання, кількість днів до виписки з відділення інтенсивної терапії та кількість днів до виписки з лікарні також були представлені за групами лікування.</p> <p>Безпека: небажані явища були підсумовані за ступенем тяжкості і за системами організму.</p> <p>Кількісні параметри ефективності були проаналізовані за допомогою дисперсійного аналізу. Категоріальні дані та частота небажаних явищ були проаналізовані за допомогою критерію хі-квадрат. Лабораторні дані порівнювали з відповідними нормальними діапазонами. Клінічно виражені відхилення лабораторних значень від норми (збільшення або зменшення) були підсумовані за часом та дозами у групах лікування.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Десфлуран/O₂: середній вік 59,9; АТА II = 10; АТА III = 15</p> <p>Фентаніл/O₂: середній вік 59,9; АТА II – 10; АТА III – 15</p>
20. Результати ефективності	<p>Десфлуран Дні до виписки з відділення інтенсивної терапії: 1,3 Дні до виписки з лікарні: 10,8</p> <p>Фентаніл Дні до виписки з відділення інтенсивної терапії: 1,2 Дні до виписки з лікарні: 8,8</p>



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

21. Результати безпеки	<p>Десфлуран Небажані явища з боку серцево-судинної системи: 12 % Небажані явища з боку нервової системи: 0 %</p> <p>Фентаніл Небажані явища з боку серцево-судинної системи: 32 % Небажані явища з боку нервової системи: 4 %</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Десфлуран є безпечним і ефективним інгаляційним засобом при застосуванні в анестезії до і після проведення штучного кровообігу. У пацієнтів, які отримували десфлуран, гемодинамічні та біохімічні показники, як правило, були такими ж стабільними, як і у пацієнтів, які отримували фентаніл.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підпис: Джессіка Сватек</p> <p>Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 18.01.2024 18:40 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 14

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	Effect of Desflurane and Isoflurane on Cerebrospinal Fluid Pressure During Neuroanesthesia I-653-08A1 NDA #20-118
6. Phase of clinical research	Phase I
7. Time frame of clinical research	N/A
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: N/A Enrolled: N/A Analyzed: 13 subjects
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To evaluate the effects of desflurane on cerebrospinal fluid pressure (CSFP) and cerebral perfusion pressure (CPP) under

	hypocapnic conditions in patients with intracranial tumors.
11. Clinical research design	Open-label, randomized study.
12. Main inclusion criteria	N/A
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	Name of drug product: Desflurane Dose: N/A Mode of administration: Inhalation
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	Name of drug product: Isoflurane Dose: N/A Mode of administration: Inhalation
15. Concomitant therapy	N/A
16. Efficacy evaluation criteria	Mean ET (MAC equivalent), mean ET at end of surgery, MAC hours
17. Safety assessment criteria	Adverse events, laboratory testing
18. Statistical methods	The small sample size precluded meaningful comparison of the treatment groups. However, for reference purposes, a 1-way ANOVA by time contrasted between treatment within time was performed on the CSFP data. The differences between desflurane and isoflurane were statistically significant at $p = 0.05$ level from 30 minutes to 60 minutes post induction.
19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)	Mean age 37-76 years old, ASA Status II and III, male and female.
20. Efficiency results	The preinduction CSFPs were similar for both treatment groups. A decrease in the mean CSFP of the isoflurane treated patients was observed beginning at 15 minutes postinduction and the mean CSFP remained below the preinduction (baseline) level at all recorded time points until the incision of the

dura. In the desflurane treated patients, an increase in CSFP was observed from 10 minutes postinduction and remained elevated until the incision of the dura. The greatest increase in CSFP from preinduction levels was observed 45 minutes postinduction. There were no untoward cardiovascular or neurological events in any patient during the rest of the surgical procedure.

In both treatment groups the CPP decreased similarly 10-30 minutes postinduction when compared to preinduction levels. The greatest decrease in CPP from preinduction levels was observed in the isoflurane group 10-15 minutes after induction. The mean CPP of the desflurane treated patients remained slightly below their preinduction levels from 10 minutes postinduction until the incision of the dura.

21. Safety results

There were no deaths. All reported adverse events were associated with the nervous system. One desflurane patient reported postoperative psychiatric depression, and one desflurane patient suffered a grand mal convulsion. One isoflurane patient experienced hemiplegia of the right side following surgery and convulsions of the right side three days after surgery. All adverse events were successfully managed by conventional countermeasures. There were no remarkable laboratory results. Abnormalities observed were compatible with anesthesia and surgery.

22. Conclusion (evaluation)

Patients with intracranial tumors receiving 1.2 MAC desflurane with air/O₂ under hypocapnic conditions developed cerebrospinal fluid pressures (CSFP) of 14 ± 4 to 18 ± 6 mm Hg (mean \pm std) 15 to 45 minutes after induction of anesthesia compared to 9 ± 7 to 7 ± 3 mm Hg for isoflurane. During this period, the cerebral perfusion pressures (CPP) for desflurane were 67 ± 16 to 79 ± 17 mm Hg (mean \pm std) compared with 52 ± 4 to 91 ± 27 mm Hg for isoflurane. All reported adverse events were associated with the nervous system.

Applicant (holder of
registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 18:40 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 № 14

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина				
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія				
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія				
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Вплив десфлурану та ізофлурану на тиск спинномозкової рідини під час нейроанестезії I-653-08A1 NDA #20-118				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I				
7. Період проведення клінічного випробування	Н/Д				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: Н/Д Були включені в дослідження: Н/Д Пробаналізовано: 13 пацієнтів				



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

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити вплив десфлурану на тиск спинномозкової рідини (ТСМР) та церебральний перфузійний тиск (ЦПТ) в умовах гіпокапнії у пацієнтів з внутрішньочерепними пухлинами.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване дослідження.
12. Основні критерії включення	Н/Д
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Назва лікарського засобу: десфлуран Доза: Н/Д Спосіб застосування: інгаляційний
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Назва лікарського засобу: ізофлуран Доза: Н/Д Спосіб застосування: інгаляційний
15. Супутня терапія	Н/Д
16. Критерії оцінки ефективності	Середнє значення ЕТ (еквівалент МАК), середнє значення ЕТ в кінці операції, часи МАК
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, лабораторні дослідження
18. Статистичні методи	Невеликий розмір вибірки виключав можливість змістовного порівняння груп лікування. Однак для довідкових цілей щодо даних ТСМР був проведений однофакторний дисперсійний аналіз за часом із порівнянням між видами лікування протягом часу. Відмінності між десфлураном і ізофлураном були статистично значущими з рівнем $p = 0,05$ в період від 30 до 60 хвилин після індукції.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Середній вік 37–76 років, статус за націоналою Американського товариства



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

	анестезіологів (АТА) II і III, чоловіки і жінки.
20. Результати ефективності	<p>Показники ТСМР перед введенням були подібними для обох груп лікування. Зниження середнього значення ТСМР у пацієнтів, які отримували ізофлуран, спостерігалось починаючи з 15 хвилин після індукції, і середні значення ТСМР залишалися нижче передіндукційного (вихідного) рівня в усі зареєстровані моменти часу до розрізу твердої мозкової оболонки. У пацієнтів, які отримували десфлуран, підвищення ТСМР спостерігалось через 10 хвилин після індукції і залишалось підвищеним до розрізу твердої мозкової оболонки. Найбільше підвищення ТСМР порівняно з рівнем до індукції спостерігалось через 45 хвилин після індукції. Небажаних серцево-судинних або неврологічних явищ у жодного пацієнта протягом решти хірургічної процедури не було.</p> <p>В обох групах лікування ЦПТ знижувався аналогічним чином через 10–30 хвилин після індукції порівняно з рівнями до індукції. Найбільше зниження ЦПТ порівняно з рівнем до індукції спостерігалось у групі, яка отримувала ізофлуран, через 10–15 хвилин після індукції. Середні значення ЦПТ у пацієнтів, які отримували десфлуран, залишалися дещо нижчим за рівень перед індукцією з 10-ї хвилин після індукції до розрізу твердої мозкової оболонки.</p>
21. Результати безпеки	<p>Летальних випадків не було. Усі спостережувані небажані явища були пов'язані з нервовою системою. У одного пацієнта, який отримував десфлуран, спостерігалася післяопераційна психічна депресія, а у одного пацієнта, який отримував десфлуран, були генералізовані судоми. У одного пацієнта, який отримував ізофлуран, після операції розвинулася геміплегія правої сторони та судоми правої сторони через три дні після операції. Усі небажані явища були успішно проліковані із застосуванням звичайних заходів. Жодних помітних змін у результатах лабораторних досліджень</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРСЬКА Н.В.

	не було. Спостережувані відхилення пояснювалися анестезією та хірургічним втручанням.
22. Висновок (заключення)	У пацієнтів із внутрішньочерепними пухлинами, які отримували десфлуран у дозі 1,2 МАК з повітрям/O ₂ в умовах гіпокапнії, тиск спинномозкової рідини (ТСМР) становив від 14 ± 4 до 18 ± 6 мм рт.ст. (середнє \pm стандартне відхилення) через 15–45 хвилин після індукції анестезії порівняно з показниками від 9 ± 7 до 7 ± 3 мм рт.ст. для ізофлурану. Протягом цього періоду церебральний перфузійний тиск (ЦПТ) при застосуванні десфлурану становив від 67 ± 16 до 79 ± 17 мм рт.ст. (середнє \pm стандартне відхилення) порівняно з показниками від 52 ± 4 до 91 ± 27 мм рт.ст. для ізофлурану. Усі спостережувані небажані явища були пов'язані з нервовою системою.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підпис: Джессіка Сватек</p> <p>Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 18.01.2024 18:40 CST</p> <p>E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)</p> <p>_____ (П. І. Б.)</p>



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО 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 15

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	Effect of Desflurane and Isoflurane on Cerebrospinal Fluid Pressure During Neuroanesthesia I-653-08A2 NDA #20,118
6. Phase of clinical research	Phase I
7. Time frame of clinical research	N/A
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: N/A Enrolled: N/A Analyzed: 14 subjects
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To evaluate the effects of 0.5 MAC of desflurane in 50% N ₂ O/50% O ₂ on cerebrospinal fluid pressure (CSFP) and cerebral perfusion pressure (CPP) under

	hypocapnic conditions in patients with intracranial tumors.
11. Clinical research design	Open-label, randomized study
12. Main inclusion criteria	N/A
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	Name of drug product: Desflurane Dose: N/A Mode of administration: inhalation
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	Name of drug product: Isoflurane Dose: N/A Mode of administration: inhalation
15. Concomitant therapy	N/A
16. Efficacy evaluation criteria	Mean ET (MAC equivalent), mean ET at end of surgery (MAC equivalent at end of surgery), MAC hours
17. Safety assessment criteria	Adverse events, laboratory testing
18. Statistical methods	The CSFP and CPP were averaged over time (0 to 60 minutes post induction) and compared with student's t-test. No statistically significant difference was found.
19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)	14 neurosurgical patients, 26-75 years old, ASA Status II and III, male and female.
20. Efficiency results	Desflurane Mean ET: 2.6 – 5.56% MAC equivalent: 0.43 – 0.92% Mean ET at end of surgery: 0.0- 3.5% MAC equivalent at end of surgery: 0.0 – 0.58% MAC hours: 0.0-8.1% Isoflurane Mean ET: 0.2-0.6% MAC equivalent: 0.19 – 0.56%

Mean ET at end of surgery: 0.0- 0.6%
MAC equivalent at end of surgery: 0.0 – 0.49%
MAC hours: 0.64-1.8%

21. Safety results

There were no deaths. The one adverse event was associated with the nervous system. An isoflurane patient experienced a grand mal seizure four hours following surgery. The patient recovered spontaneously. There were no remarkable laboratory results. Abnormalities observed were compatible with anesthesia and surgery.

22. Conclusion (evaluation)

Patients with intracranial tumors receiving 0.5 MAC desflurane with 50% N₂O under hypocapnic conditions developed cerebrospinal fluid pressures (CSFP) of 7±2 to 9±2 mm Hg (mean±std) 5 to 60 minutes after induction of anesthesia compared to 8±5 to 10±5 mm Hg isoflurane. During this period, the cerebral perfusion pressures (CPP) for desflurane were 87±12 to 85±6 mmHg (mean±std) compared with 98±16 to 93±16 mmHg for isoflurane. The reported adverse event was associated with the nervous system.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 18:40 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 № 15

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина				
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія				
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія				
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Вплив десфлурану та ізофлурану на тиск спинномозкової рідини під час нейроанестезії I-653-08A2 NDA #20,118				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I				
7. Період проведення клінічного випробування	Н/Д				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: Н/Д Були включені в дослідження: Н/Д Проаналізовано: 14 пацієнтів				



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

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити вплив 0,5 МАК десфлурану плюс 50 % N ₂ O/50 % O ₂ на тиск спинномозкової рідини (ТСМР) та церебральний перфузійний тиск (ЦПТ) в умовах гіпокапнії у пацієнтів з внутрішньочерепними пухлинами.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване дослідження
12. Основні критерії включення	Н/Д
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: десфлуран</p> <p>Доза: Н/Д</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: ізофлуран</p> <p>Доза: Н/Д</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
15. Супутня терапія	Н/Д
16. Критерії оцінки ефективності	Середнє значення ЕТ (еквівалент МАК), середнє значення ЕТ в кінці операції (еквівалент МАК в кінці операції), МАК (години)
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, лабораторні дослідження
18. Статистичні методи	Показники ТСМР та ЦПТ були усереднені за часом (від 0 до 60 хв після індукції) та порівняні за допомогою t-критерію Стьюдента. Статистично значущої різниці виявлено не було.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	14 нейрохірургічних пацієнтів, 26–75 років, статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) II та III, чоловіки і жінки.
20. Результати ефективності	<p>Десфлуран</p> <p>Середнє значення ЕТ: 2,6–5,56 %</p> <p>Еквівалент МАК: 0,43–0,92 %</p> <p>Середнє значення ЕТ в кінці операції</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
З ПІСЬМОВОГО
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРСЬКА Н.В.**

	<p>0,0–3,5 % Еквівалент МАК в кінці операції: 0,0–0,58 % МАК (години): 0,0–8,1 %</p> <p>Ізофлуран Середнє значення ЕТ: 0,2–0,6 % Еквівалент МАК: 0,19–0,56 % Середнє значення ЕТ в кінці операції: 0,0–0,6 % Еквівалент МАК в кінці операції: 0,0–0,49 % МАК (години): 0,64–1,8 %</p>
21. Результати безпеки	<p>Летальних випадків не було. Одне небажане явище було пов'язане з нервовою системою. У пацієнта, якому вводили ізофлуран, через чотири години після операції стався генералізований судомний напад. Це явище минуло спонтанно. Жодних помітних змін у результатах лабораторних досліджень не було. Спостережувані відхилення пояснювалися анестезією та хірургічним втручанням.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>У пацієнтів з внутрішньочерепними пухлинами, які отримували 0,5 МАК десфлурану з 50 % N₂O в умовах гіпокапнії, тиск спинномозкової рідини (ТСМР) становив від 7 ± 2 до 9 ± 2 мм рт.ст. (середнє ± стандартне відхилення) через 60 хвилин після індукції анестезії порівняно з показниками від 8 ± 5 до 10 ± 5 мм рт.ст. для ізофлурану. Протягом цього періоду церебральний перфузійний тиск (ЦПТ) для десфлурану становив від 87 ± 12 до 85 ± 6 мм рт.ст. (середнє ± стандартне відхилення) порівняно з показниками від 98 ± 16 до 93 ± 16 мм рт.ст. для ізофлурану. Спостережуване небажане явище було пов'язане з нервовою системою.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підпис: Джессіка Сватек</p> <p>Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 18.01.2024 18:40 CST</p> <p>E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)</p>



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
 ЗГІЛНО З ОРИГІНАЛОМ
 ДОСТОВІРНІСТЬ
 ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
 КИНАУРС 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 16

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 Effects of Desflurane and Isoflurane on Cerebral Blood Flow in Neurosurgical Patients I-653-08B NDA #20-118
6. Phase of clinical research	Phase I
7. Time frame of clinical research	N/A
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: N/A Enrolled: 26 subjects Analyzed: 24 subjects
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To compare the effects of 1.0 and 1.5 MAC of desflurane and isoflurane with air/O ₂ on Cerebral blood flow under mild hypocapnic

	conditions (PaCO ₂ of 27 ± 2 mmHg) before incision of the dura, and at 1.25 MAC after incision of the dura. Cerebral blood flow reactivity was also evaluated at 1.25 MAC after the PaCO ₂ was increased to 35 ± 2 mmHg.
11. Clinical research design	Open-label, randomized study
12. Main inclusion criteria	N/A
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	Name of drug product: Desflurane Dose: 1.0 , 1.25, 1.5 MAC Mode of administration: inhalation
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	Name of drug product: Isoflurane Dose: 1.0 , 1.25, 1.5 MAC Mode of administration: inhalation
15. Concomitant therapy	N/A
16. Efficacy evaluation criteria	Hypocapnic conditions (PaCO ₂ of 27 ± 2 mmHg), cerebral blood flow (PaCO ₂ increased to 35 ± 2 mmHg.)
17. Safety assessment criteria	Adverse events, laboratory testing
18. Statistical methods	The cerebral blood flow was analyzed using analysis of variance.
19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)	26 neurosurgical patients (24 evaluable), 20-67 years old, ASA Status II and III, male and female.
20. Efficiency results	Desflurane Mean ET: 6.10-7.30% MAC equivalent: 1.02-1.22% Mean ET at end of surgery: 0.20-4.60% MAC equivalent at end of surgery: 0.03-0.77% MAC hours: 0.07-16.93%

Isoflurane

Mean ET: 1.10-1.60%

MAC equivalent: 0.96-1.39%

Mean ET at end of surgery: 0.10-1.10%

MAC equivalent at end of surgery: 0.09-0.96%

MAC hours: 3.91-21.12%

21. Safety results

There were no adverse events reported under this study. There were no remarkable laboratory results. Abnormalities observed were compatible with anesthesia and surgery.

22. Conclusion (evaluation)

Under hypocapnic conditions (PaCO₂ of 27 ± 2 mmHg) the cerebral blood flow increased when the end-tidal concentration of desflurane in air/O₂ was increased from 1.0 MAC to 1.5 MAC. The cerebral blood flow also increased at 1.25 MAC after incision of the dura. When the PaCO₂ was increased to 35 ± 2 mmHg, the cerebral blood flow for desflurane with air/O₂ increased to 35.2 ± 15.4 mL/100g/min and for isoflurane with air/O₂ increased to 35.1 ± 12.1 mL/100g/min. There were no adverse events reported in this study.

Applicant (holder of registration certificate)

Signature: *Jessica Svatek*

Electronically signed by: Jessica Svatek
Reason: I approve this document
Date: Jan 18, 2024 18:40 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 № 16

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина			
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія			
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія			
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина			
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльний вплив десфлурану та ізофлурану на мозковий кровотік у нейрохірургічних пацієнтів I-653-08B NDA #20-118			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I			
7. Період проведення клінічного випробування	Н/Д			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: Н/Д Були включені в дослідження: 26 пацієнтів Проаналізовано: 24 пацієнти			



**ПЕРЕВІРКА ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
Кінауріс Н.В.**

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Порівняти вплив 1,0 та 1,5 МАК десфлурану та ізофлурану плюс повітря/O ₂ на мозковий кровотік в умовах легкої гіпокапнії (PaCO ₂ 27 ± 2 мм рт.ст.) до розрізу твердої мозкової оболонки і при 1,25 МАК після розрізу твердої мозкової оболонки. Реактивність мозкового кровотоку також оцінювалася на рівні 1,25 МАК після збільшення PaCO ₂ до 35 ± 2 мм рт.ст.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване дослідження
12. Основні критерії включення	Н/Д
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: десфлуран</p> <p>Доза: 1,0, 1,25, 1,5 МАК</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: ізофлуран</p> <p>Доза: 1,0, 1,25, 1,5 МАК</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
15. Супутня терапія	Н/Д
16. Критерії оцінки ефективності	Гіпокапнічні умови (PaCO ₂ 27 ± 2 мм рт.ст.), мозковий кровотік (підвищення PaCO ₂ до 35 ± 2 мм рт.ст.).
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища, лабораторні дослідження
18. Статистичні методи	Мозковий кровотік аналізували за допомогою дисперсійного аналізу.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	26 нейрохірургічних пацієнтів (дані 24 пацієнтів придатні для оцінювання), віком 20–67 років, зі статусом за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) II та III, чоловіки і жінки.



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

20. Результати ефективності	<p>Десфлуран Середнє значення ЕТ: 6,10–7,30 % Еквівалент МАК: 1,02–1,22 % Середнє значення ЕТ в кінці операції: 0,20–4,60 % Еквівалент МАК в кінці операції: 0,03–0,77 % МАК (години): 0,07–16,93 %</p> <p>Ізофлуран Середнє значення ЕТ: 1,10–1,60 % Еквівалент МАК: 0,96–1,39 % Середнє значення ЕТ в кінці операції: 0,10–1,10 % Еквівалент МАК в кінці операції: 0,09–0,96 % МАК (години): 3,91–21,12 %</p>
21. Результати безпеки	У ході цього дослідження про будь-які побічні явища не повідомлялося. Жодних помітних змін у результатах лабораторних досліджень не було. Спостережувані відхилення пояснювалися анестезією та хірургічним втручанням.
22. Висновок (заклучення)	В умовах гіпокапнії (PaCO_2 27 ± 2 мм рт.ст.) мозковий кровотік збільшувався, коли концентрація десфлурану (плюс повітря/ O_2) в кінці видиху збільшувалася з 1,0 МАК до 1,5 МАК. Мозковий кровотік також збільшився при 1,25 МАК після розрізу твердої мозкової оболонки. Коли показник PaCO_2 збільшувався до 35 ± 2 мм рт.ст., мозковий кровотік для десфлурану з повітрям/ O_2 збільшувався до $35,2 \pm 15,4$ мл/100 г/хв, а для ізофлурану з повітрям/ O_2 збільшувався до $35,1 \pm 12,1$ мл/100 г/хв. У ході цього дослідження про будь-які побічні явища не повідомлялося.
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>Підпис: Джессіка Сватек</p> <p>Електронний підпис: Джессіка Сватек Підстава: Я затверджую цей документ Дата: 18.01.2024 18:40 CST</p> <p>E-mail: jessica_svatek@baxter.com(підпис)</p> <p>(П. І. Б.)</p>



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

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

Clinical research report No 17

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	Effect of Desflurane and Isoflurane on Cerebrospinal Fluid Pressure During Neuroanesthesia I-653-08C NDA #20-118
6. Phase of clinical research	Phase I
7. Time frame of clinical research	N/A
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: N/A Enrolled: 23 patients Analyzed: 23 patients
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To evaluate the effects of desflurane on cerebrospiral fluid pressure (CSFP) and cerebral perlusion pressure (CPP) under

	hypocapnic conditions in patients with intracranial tumors without midline shift.
11. Clinical research design	Open-label, randomized study
12. Main inclusion criteria	N/A
13. Test medicinal product, method of administration, efficiency	Name of drug product: Desflurane Dose: 1.2 MAC Mode of administration: Inhalation
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	Name of drug product: Isoflurane Dose: 1.2 MAC Mode of administration: Inhalation
15. Concomitant therapy	N/A
16. Efficacy evaluation criteria	Mean ET (MAC equivalent), mean ET at end of surgery (MAC equivalent at end of surgery), MAC hours
17. Safety assessment criteria	Adverse events
18. Statistical methods	It is not the intention of the study to detect statistical significance between desflurane and isoflurane. The direction of difference in intracranial pressure (ICP), central blood pressure (CPB), and heart rate, if any, between desflurane and isoflurane as well as hemodynamic variables will be measured and summarized. Demographic data, including age, race, sex, description of surgery are summarized. Adverse reactions will be summarized by type, severity, relationship to study drug and by body system. Incidences will be compared using chi-square. Laboratory data will be compared to normal/sponsor supplied ranges, values outside the ranges will be

<p>19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)</p>	<p>flagged and incidence of abnormal values will be compared by chi-square procedure.</p> <p>23 neurosurgical patients, 28-71 years old, ASA Status II and III, male and female.</p>
<p>20. Efficiency results</p>	<p>Desflurane: Mean ET: 3.1-5.8% MAC equivalent: 0.5-1.0% Mean ET at end of surgery: 0.5-8.4% MAC equivalent at end of surgery: 0.1-1.4% MAC hours: 2.8-11.3%</p> <p>Isoflurane: Mean ET: 0.5-0.9% MAC equivalent: 0.5-0.8% Mean ET at end of surgery: 0.2-1.6% MAC equivalent at end of surgery: 0.1-1.4% MAC hours: 1.9-9.4%</p>
<p>21. Safety results</p>	<p>There were no deaths. The majority of adverse events were hemodynamic, hypotension was the most prevalent adverse event (occurring in 42% of the desflurane patients). Postoperative nausea was also common (occurring in 50% of the desflurane patients). The adverse events that occurred were controlled by using conventional countermeasures .</p>
<p>22. Conclusion (evaluation)</p>	<p>Patients with intracranial tumors without midline shift receiving 1.2 MAC desflurane with air/O₂ under hypocapnic conditions developed cerebrospinal fluid pressures (CSFP) of 8 ± 4 to 10 ± 4 mmHg (mean \pm std) 5 to 60 minutes after induction of inhalation agent compared to 8 ± 5 to 10 ± 5 mmHg for isoflurane. During this period, the cerebral perfusion pressures (CPP) for desflurane were 64 ± 10 to 76 ± 12 mmHg (mean \pm std) compared to 68 ± 18 to 91 ± 23 mmHg for isoflurane.</p> <p>No statistically significant treatment differences were observed with respect to CSFP and CPP.</p>

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 № 17

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Супран, пари для інгаляцій, рідина				
2. Заявник	Бакстер С.А., Бельгія				
3. Виробник	Бакстер С.А., Бельгія				
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/>	так	<input type="checkbox"/>	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє), інший лікарський засіб, нова діюча речовина				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Вплив десфлурану та ізофлурану на тиск спинномозкової рідини під час нейроанестезії I-653-08C NDA #20-118				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I				
7. Період проведення клінічного випробування	Н/Д				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: Н/Д Були включені в дослідження: 23 пацієнти Проаналізовано: 23 пацієнти				



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

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити вплив десфлурану на тиск спинномозкової рідини (ТСМР) та церебральний перфузійний тиск (ЦПТ) в умовах гіпокапнії у пацієнтів із внутрішньочерепними пухлинами без зміщення серединних структур.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване дослідження
12. Основні критерії включення	Н/Д
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: десфлуран</p> <p>Доза: 1,2 МАК</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: ізофлуран</p> <p>Доза: 1,2 МАК</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
15. Супутня терапія	Н/Д
16. Критерії оцінки ефективності	Середнє значення ЕТ (еквівалент МАК), середнє значення ЕТ в кінці операції (еквівалент МАК в кінці операції), МАК години
17. Критерії оцінки безпеки	Небажані явища
18. Статистичні методи	<p>Дослідження не має на меті виявити статистичну р між десфлураном та ізофлураном.</p> <p>Спрямованість різниці у внутрішньочерепному тиску (ВЧТ), центральному артеріальному тиску (ЦАТ) та частоті серцевих скорочень (за наявності) між десфлураном та ізофлураном, а також гемодинамічні показники буде виміряно та узагальнено. Демографічні дані, включаючи вік, расу, стать, опис хірургічного втручання, узагальнюються. Побічні реакції будуть узагальнені за типом, ступенем тяжкості, зв'язком з досліджуваним препаратом та</p>



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

	за системами організму. Випадки будуть порівнюватися за допомогою критерію χ^2 -квадрат. Лабораторні дані будуть порівняні з нормальними/наданими спонсором діапазонами. Значення, що виходять за межі діапазонів, будуть позначені, а частота відхилень від норми буде порівняна за допомогою критерію χ^2 -квадрат.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	23 нейрохірургічні пацієнти, віком 28–71 рік, зі статусом за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) II та III, чоловіки та жінки.
20. Результати ефективності	<p>Десфлуран Середнє значення ET: 3,1–5,8 % Еквівалент МАК: 0,5–8,4 % Середнє значення ET в кінці операції: 0,5–8,4 % Еквівалент МАК в кінці операції: 0,1–1,4 % МАК години: 2,8–11,3 %</p> <p>Ізофлуран Середнє значення ET: 0,5–0,9 % Еквівалент МАК: 0,5–0,8 % Середнє значення ET в кінці операції: 0,2–1,6 % Еквівалент МАК в кінці операції: 0,1–1,4 % МАК години: 1,9–9,4 %</p>
21. Результати безпеки	Летальних випадків не було. Більшість небажаних явищ були гемодинамічними. Гіпотензія була найбільш поширеним небажаним явищем (виникала у 42 % пацієнтів, які отримували десфлуран). Післяопераційна нудота також була поширеним явищем (у 50 % пацієнтів, які отримували десфлуран). Небажані явища, що виникали, контролювали за допомогою звичайних контрзаходів.
22. Висновок (заклучення)	У пацієнтів із внутрішньочерепними пухлинами без зміщення серединних структур, які десфлуран у дозі 1,2 МАК із повітрям/O ₂ у гіпокапічнічних умовах, тиск спинномозкової рідини становив від 8 ± 4 до 10 ± 4 мм рт.ст. (середнє



**ПЕТЕМІД ВРОБЛЕНО
ОГІДНО З ОРГАНІЗАЦІЄЮ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.**

значення \pm стандартне відхилення) через 5–60 хвилин після індукції інгаляційного засобу порівняно з від 8 ± 5 до 10 ± 5 мм рт.ст. для ізофлурану. У цей період церебральний перфузійний тиск (ЦПТ) для десфлурану становив від 64 ± 10 до 76 ± 12 мм рт.ст. порівняно з 68 ± 18 до 91 ± 23 мм рт.ст. для ізофлурану.

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
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
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 18

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid					
2. The applicant	Baxter SA, Belgium					
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium					
4. the undertaken study:	<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>yes</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>no</td> <td>if not explain</td> </tr> </table>	<input checked="" type="checkbox"/>	yes	<input type="checkbox"/>	no	if not explain
<input checked="" type="checkbox"/>	yes	<input type="checkbox"/>	no	if not explain		
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance					
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	<p>The Comparative Anesthetic Effects of Desflurane and Isoflurane During Surgery of the Abdominal Aorta</p> <p>I-653-09A</p> <p>IND #32,363</p>					
6. Phase of clinical research	Phase I					
7. Time frame of clinical research	4 Oct 1989 – 27 July 1990					
8. Countries where the clinical research was conducted	United States					
9. The number of persons under investigation:	<p>Planned: 60 subjects</p> <p>Enrolled: 54 subjects</p> <p>Analyzed for Efficacy: 52 patients</p> <p>Analyzed for Safety: 54</p>					

10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To evaluate the effectiveness of desflurane as compared to isoflurane in patients undergoing major vascular surgery involving the abdominal aorta.
11. Clinical research design	Randomized, multicenter, open label, controlled
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Patients undergoing elective aortic aneurysm resection, aortoiliac bypass, aortofemoral bypass surgery or renal artery bypass, • ASA II, III or IV, • Age: between 35 and 80 years, inclusive. • Sex: male or female, of non-childbearing potential (post-menopausal or surgically sterilized) • 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</p> <p>Dose: 0.5 MAC (induction), 1.0 MAC (maintenance)</p> <p>Mode of administration: Inhalation</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Name of drug product: Isoflurane</p> <p>Dose: 0.5 MAC (induction), 1.0 MAC (maintenance)</p> <p>Mode of administration: Inhalation</p>
15. Concomitant therapy	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	<p><u>Intraoperative hemodynamic parameters:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemodynamic and biochemical parameters • Mean and peak end-tidal concentration of inhalational agent to maintain blood pressure and heart rate within 20% of baseline • End-tidal concentration of inhalational agent at the end of anesthesia • Percent of patients needing additional fentanyl dose during induction and/or

17. Safety assessment criteria

- maintenance of anesthesia, clamping and unclamping of the abdominal aorta
- The doses of additional fentanyl during maintenance of anesthesia, clamping and unclamping of abdominal aorta: the time from induction to the administration of these agents
- Duration of administration of inhalation agent from induction of anesthesia to the time the inhalation agent was discontinued before unclamping the abdominal aorta
- Duration of administration of inhalation agent from unclamping the abdominal aorta until the end of surgery
- Number of patients needing additional anti-hypertensive, beta-blocker, anticholinergic and inotropic agents to control heart rate and blood pressure
- The specific agents and doses used to control heart rate and blood pressure and the time from induction to the administration of these agents

Post-operative parameters:

- Incidence of intra-operative recall

Monitoring ECG's, vital signs (systolic/diastolic blood pressure, mean arterial pressure, heart rate, respiratory rate, oxygen saturation and core body temperature) and laboratory evaluations consisting of hematology (WBC with a differential, RBC, platelets, hemoglobin, hematocrit, MCV, prothrombin time), serum chemistry (sodium, potassium, chloride, creatinine, calcium, albumin, glucose, CPK, total bilirubin, SGOT, SGPT, alkaline phosphatase, BUN, bicarbonate), and urinalysis (ph, specific gravity, glucose, ketone, protein, WBC, RBC, casts, bacteria, crystals) were performed at admission and post-operative period. The patient's electrocardiogram (leads II and V5) was continuously monitored prior to study drug administration and at the end of surgery. Adverse reactions were collected for the duration of study participation. Patient discharge data was collected from the time points of when the patient underwent surgery

	<p>until discharge from the ICU and discharge from the hospital.</p>
<p>18. Statistical methods</p>	<p>Demographic data was summarized by center by treatment group and then pooled over all centers.</p> <p>Efficacy: Hemodynamic and biochemical parameters, inspired agent concentration, end-tidal agent concentration, number of patients requiring additional fentanyl and duration of administration of inhalational agent were also presented by treatment group and by center.</p> <p>Safety: Adverse reactions were summarized by severity and by body system. Laboratory data normal ranges were compared to the corresponding Clinically abnormally high 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 no clinically significant differences among treatment groups for age, body weight, sex, race, and ASA status.</p> <p>Desflurane: Mean age (years): 65.0 Mean weight (kg): 71.1 kg Mean height (cm): 171 cm Sex (male/female): 14/11 Race (Caucasian/black): 25/0 ASA status (II/III/IV): 6/17/2</p> <p>Isoflurane: Mean age (years): 64.9 Mean weight (kg): 75.6 kg Mean height (cm): 169 cm Sex (male/female): 20/9 Race (Caucasian/black): 27/2 ASA status (II/III/IV): 3/26/0</p>
<p>20. Efficiency results</p>	<p>Hemodynamic changes incurred as a result of the anesthetic and surgical procedures (induction, intubation, skin incision, clamping and unclamping of the abdominal aorta) were similar between the two treatment groups.</p> <p>All patients were maintained on desflurane or isoflurane for the duration of their surgical</p>

21. Safety results

procedure: mean durations were 253 and 228 minutes, respectively.

There were no clinically significant differences in mean, peak or final end-tidal concentrations between the desflurane or isoflurane treatment groups.

Therapeutic intervention with fentanyl, antiarrhythmics, antihypertensives, vasopressors and inotropes were required with similar regularity in both the desflurane and isoflurane treatment groups to maintain adequate depth of anesthesia and heart rate.

Adverse events were minimal at this trial. The most frequent event reported during the clinical trial was two cases of hypotension reported in the isoflurane treatment group.

Two patient deaths were reported during the course of this clinical trial. One patient died during the study 30 minutes after anesthesia induction on 12/12/89 due to a myocardial infarction. This death was found to be remotely related to the study medication by the principal investigator. The other patient died 40 hours after study completion on 2/4/90 due to a myocardial infarction. This death was also found to be remotely related to the study medication by the principal investigator.

The majority of patients had normal laboratory values during the study. Potentially clinically significant changes noted during the trial (RBC, WBC, hemoglobin, hematocrit, glucose, SGOT and SGPT) were associated with surgical stress and trauma and were judged to be of no clinical importance by the investigator.

The days from the time of surgery until discharge from the ICU and hospital, were very similar between the desflurane and isoflurane treatment groups.

22. Conclusion (evaluation)

Anesthesia with desflurane was as safe and effective compared to isoflurane during surgery of the abdominal aorta.

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 № 18

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	Порівняльна анестезіологічна дія десфлурану та ізофлурану під час хірургічних втручань на черевній аорті I-653-09A IND #32,363				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I				
7. Період проведення клінічного випробування	3 04 жовтня 1989 р. по 27 липня 1990 р.				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США				
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 60 пацієнтів Були включені в дослідження: 54 пацієнти				



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

	<p>Аналіз ефективності: 52 пацієнти Аналіз безпеки: 54 пацієнти.</p>
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити ефективність десфлурану порівняно з ізофлураном у пацієнтів, яким виконується велике судинне хірургічне втручання на черевній аорті.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване багатоцентрове відкрите контрольоване дослідження
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти, яким проводять планову резекцію аневризми аорти, аорто-здухвинне шунтування, аорто-стегнове шунтування або шунтування ниркової артерії, • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) II, III або IV, • Вік: від 35 до 80 років включно. • Стать: чоловіча або жіноча, без дітородного потенціалу (у постменопаузі або хірургічно стерилізовані) • Пацієнти дають письмову інформовану згоду після того, як їм повністю роз'яснили суть дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: Десфлуран</p> <p>Доза: 1,2 МАК (індукція), 1,0 МАК (підтримання)</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: Ізофлуран</p> <p>Доза: 0,5 МАК (індукція), 1,0 МАК (підтримання)</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
15. Супутня терапія	Не було жодних обмежень щодо інших періопераційних або післяопераційних медикаментів. Всі супутні препарати, які вносили, записували в індивідуальну реєстраційну форму.



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

16. Критерії оцінки ефективності

Інтраопераційні гемодинамічні показники:

- Гемодинамічні та біохімічні параметри
- Середня та максимальна концентрація інгаляційного агента наприкінці видиху для підтримання артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у межах 20 % від початкового рівня
- Концентрація інгаляційного агента наприкінці видиху в кінці анестезії
- Відсоток пацієнтів, які потребують додаткової дози фентанілу під час індукції та/або підтримання анестезії, перетискання та розтискання черевної аорти
- Додаткові дози фентанілу під час підтримання анестезії, перетискання та розтискання черевної аорти: час від індукції до введення цих засобів
- Тривалість введення інгаляційного агента з моменту індукції анестезії до моменту припинення введення інгаляційного агента перед розтисканням черевної аорти
- Тривалість введення інгаляційного агента з моменту розтискання черевної аорти до закінчення оперативного втручання
- Кількість пацієнтів, які потребують додаткового застосування антигіпертензивних засобів, бета-блокаторів, антихолінергічних та інотропних засобів для контролю частоти серцевих скорочень та артеріального тиску
- Конкретні препарати та дози, які застосовували для контролю частоти серцевих скорочень та артеріального тиску, а також час від індукції до введення цих препаратів

Післяопераційні параметри:

- Частота випадків пробудження під час оперативного втручання

17. Критерії оцінки безпеки

Моніторинг ЕКГ, показників життєво важливих функцій (систоличний/діастолічний артеріальний тиск, середній артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, частота дихання, сатурація киснем та температура тіла) та лабораторні дослідження, що виключають



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

	<p>гематологію (лейкоцити з лейкоцитарною формулою, еритроцити, тромбоцити, гемоглобін, гематокрит, середній об'єм еритроцита, протромбіновий час), біохімічний аналіз сироватки крові (натрій, калій, хлорид, креатинін, кальцій, альбумін, глюкоза, КФК, загальний білірубін, АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза, азот сечовини крові) та сечі (рН, питома вага, глюкоза, кетони, білок, лейкоцити, еритроцити, циліндри, бактерії, кристали), які виконували при поступленні та у післяопераційний період. Електрокардіограму пацієнта (відведення II і V5) безперервно контролювали до введення досліджуваного препарату та в кінці оперативного втручання. Дані про побічні реакції збирали протягом усього періоду участі в дослідженні. Дані про виписку пацієнтів збирали з моменту проведення оперативного втручання до моменту виписки пацієнта з відділення інтенсивної терапії та виписки зі стаціонару.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Демографічні дані були узагальнені по центрах за групами лікування, а потім об'єднані з усіх центрів.</p> <p>Ефективність: Гемодинамічні та біохімічні показники, концентрація агента, що вдихається, концентрація агента наприкінці вдиху, кількість пацієнтів, які потребували додаткових доз фентанілу, та тривалість введення інгаляційного агента також були представлені по групах лікування та по центрах.</p> <p>Безпека: Побічні реакції узагальнювали за ступенем тяжкості та за системами організму. Значення норми лабораторних показників порівнювали з відповідними клінічно аномально високими, аномально низькими лабораторними показниками та узагальнювали за часом і 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>



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

	<p>Десфлуран: Середній вік (років): 65,0 Середня маса тіла (кг): 71,1 Середній зріст (см): 171 Стать (чоловіки/жінки): 14/11 Раса (європеїдна/негроїдна): 25/0 Статус АТА (II/III/IV): 6/17/2</p> <p>Ізофлуран: Середній вік (років): 64,9 Середня маса тіла (кг): 75,6 Середній зріст (см): 169 Стать (чоловіки/жінки): 20/9 Раса (європеїдна/негроїдна): 27/2 Статус АТА (II/III/IV): 3/26/0</p>
20. Результати ефективності	<p>Гемодинамічні зміни, що виникли в результаті анестезії та хірургічних процедур (індукція, інтубація, розріз шкіри, перетискання та розтискання черевної аорти), були подібними в обох групах лікування.</p> <p>Усі пацієнти отримували десфлуран або ізофлуран протягом усього хірургічного втручання: середня тривалість становила 253 і 228 хвилин відповідно.</p> <p>Між групами лікування десфлураном та ізофлураном не було клінічно значущих відмінностей за середніми, максимальними або кінцевими концентраціями наприкінці видиху.</p> <p>Терапевтичне втручання із застосуванням фентанілу, антиаритмічних препаратів, антигіпертензивних, вазопресорних та інотропних засобів було необхідним з однаковою частотою в обох групах лікування десфлураном та ізофлураном для підтримання адекватної глибини анестезії та частоти серцевих скорочень.</p>



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

21. Результати безпеки

Небажані явища в цьому дослідженні були мінімальними. Найчастішою подією, про яку повідомлялося під час клінічного дослідження, були два випадки артеріальної гіпотензії у групі лікування ізофлураном.

У ході цього клінічного дослідження було зареєстровано два випадки смерті пацієнтів. Один пацієнт помер під час дослідження через 30 хвилин після індукції анестезії 12.12.1989 р. внаслідок інфаркту міокарда. Головний дослідник встановив, що ця смерть була віддалено пов'язана із досліджуваним препаратом. Інший пацієнт помер через 40 годин після завершення дослідження 04.02.1990 р від інфаркту міокарда. Головним дослідником було встановлено, що ця смерть також була віддалено пов'язана з досліджуваним препаратом.

Більшість пацієнтів мали нормальні лабораторні показники під час дослідження. Потенційно клінічно значущі зміни, відмічені під час дослідження (еритроцити, лейкоцити, гемоглобін, гематокрит, глюкоза, АСТ і АЛТ), були пов'язані з хірургічним стресом і травмою та були оцінені дослідником як такі, що не мають клінічного значення.

Кількість днів з моменту операції до виписки з відділення інтенсивної терапії та стаціонару була дуже подібною між групами лікування десфлураном та ізофлураном.

22. Висновок (заключення)

Анестезія десфлураном була настільки ж безпечною та ефективною, як і ізофлураном під час оперативних втручань на черевній аорті.

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)



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІАЧУВ
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 19

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 vs. Isoflurane During Peripheral Vascular Surgery I-653-09B IND #32,363
6. Phase of clinical research	Phase I
7. Time frame of clinical research	27 Nov 1989 – 1 Nov 1990
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: 60 subjects Enrolled: 48 subjects Analyzed: 48 subjects

10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To determine the safety and efficacy of desflurane compared to isoflurane in patients undergoing femoral-popliteal or femoral-tibial bypass surgery.
11. Clinical research design	Open-Label, Randomized, Active-Controlled, Multi-Center
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Patients undergoing elective femoral-popliteal or femoral-tibial bypass surgery, or amputation above or below the knee as a result of vascular insufficiency or gangrene. • ASA II,III or IV. • Age: between 18 to 90 years, inclusive • Sex: males or females of non-childbearing potential (post menopausal or surgically sterilized). • 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</p> <p>Dose: 50-60% N₂O, 50-40% O₂, 1.0 MAC (end-tidal 3.0 - 4.0%)</p> <p>Mode of administration: Inhalation</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Name of drug product: Isoflurane</p> <p>Dose: 50-60% N₂O, 50-40% O₂, 1.0 MAC (end-tidal 0.4 – 0.6%)</p> <p>Mode of administration: Inhalation</p>
15. Concomitant therapy	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	<p><u>Intra-operative variables:</u></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% of baseline.

- Percent of patients needing fentanyl during maintenance of anesthesia, including the dose required and the time from induction to the administration of fentanyl. iii. 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 patients open 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).
- Incidence of intra-operative 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, RBC, MCV, 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, WBC, RBC, casts, protein, ketones, bacteria and crystals) were performed at admission and during the post-operative period. The electrocardiogram

	<p>was to be monitored prior to study drug administration and post-operatively.</p>
<p>18. Statistical methods</p>	<p>Demographic data and reasons for premature withdrawal were to be summarized by treatment group.</p> <p>Efficacy: Cardiovascular function, respiratory parameters, duration of anesthesia, end-tidal desflurane concentration, end-tidal isoflurane concentration, as well as post operative pain, sedation and anesthesia recovery were also to be presented by treatment group.</p> <p>Safety: Adverse reactions were to be summarized by body system and severity, or drug relationship. Laboratory data were 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.</p>
<p>19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)</p>	<p>There were no clinically significant differences among treatment groups for age, body weight, sex, race, and ASA status.</p> <p>Desflurane: Mean age (years): 63.7 Mean weight (kg): 72.6 kg Mean height (cm): 164 cm Sex (male/female): 17/7 Race (Caucasian/Black/Hispanic): 16/6/2 ASA status (II/III/IV): 6/17/1</p> <p>Isoflurane: Mean age (years): 63.7 Mean weight (kg): 70.9 kg Mean height (cm): 169 cm Sex (male/female): 13/11 Race (Caucasian/Black/Hispanic): 12/6/6 ASA status (II/III/IV): 4/20/0</p>
<p>20. Efficiency results</p>	<p>Hemodynamic and Respiratory Variables:</p> <p><u>Baseline Mean \pm SD</u> MAP (mmHG) Desflurane/N₂O: 127.0\pm23.0 MAP (mmHG) Isoflurane/N₂O: 130.0\pm21.0 Heart rate (BMP) Desflurane/N₂O:</p>

74.0±15.0

Heart rate (BMP) Isoflurane /N₂O:

80.6±14.3

O₂ Saturation (%) Desflurane/N₂O: 97.4±1.9

O₂ Saturation (%) Isoflurane /N₂O: 97.2±1.9

PETCO₂ (mmHg) Desflurane/N₂O: N/A

PETCO₂ (mmHg) Isoflurane /N₂O: N/A

Incision Mean ± SD

MAP (mmHG) Desflurane/N₂O: 89.6±17.1

MAP (mmHG) Isoflurane/N₂O: 96.5±17.6

Heart rate (BMP) Desflurane/N₂O:

61.8±11.9

Heart rate (BMP) Isoflurane /N₂O:

66.7±15.6

O₂ Saturation (%) Desflurane/N₂O: 98.4±1.6

O₂ Saturation (%) Isoflurane /N₂O: 98.0±1.3

PETCO₂ (mmHg) Desflurane/N₂O: 32.8±2.2

PETCO₂ (mmHg) Isoflurane /N₂O: 32.1±3.7

End of Surgery Mean ± SD

MAP (mmHG) Desflurane/N₂O: 113.0±20.3

MAP (mmHG) Isoflurane/N₂O: 109.7±14.3

Heart rate (BMP) Desflurane/N₂O:

69.5±12.8

Heart rate (BMP) Isoflurane /N₂O:

70.7±17.0

O₂ Saturation (%) Desflurane/N₂O: 99.0±1.1

O₂ Saturation (%) Isoflurane /N₂O: 98.4±1.5

PETCO₂ (mmHg) Desflurane/N₂O: 36.2±5.2

PETCO₂ (mmHg) Isoflurane /N₂O: 35.4±6.7

Emergence and Recovery Measure:

Duration of anesthetic (min)

Desflurane/N₂O: 226.8

Duration of anesthetic (min) Isoflurane

/N₂O: 213.6

Time until:

- Opens eyes (min) Desflurane/N₂O: 5.7

- Opens eyes (min) Isoflurane /N₂O: 10.1

- Squeezes fingers (min) Desflurane/N₂O:

7.8

- Squeezes fingers (min) Isoflurane /N₂O:

13.9

- States name (min) Desflurane/N₂O: 12.0

- States name (min) Isoflurane /N₂O: 18.3

- States D.O.B (min) Desflurane/N₂O: 12.3

- States D.O.B (min) Isoflurane /N₂O: 21.3

Inhalation agent concentrations expressed as MAC equivalents were comparable in the two groups with desflurane having a mean

end-tidal concentration of 2.8% (MAC 0.48) and Isoflurane 0.4% (MAC 0.38).

21. Safety results

Adverse experiences or intercurrent illnesses included four episodes of graft thrombosis, three in the desflurane/N₂O group and one in the isoflurane/N₂O group. All the thrombotic episodes occurred in patients with pre-existing illnesses such as diabetes, previous myocardial infarction or heavy smoking history. None of the episodes were felt to be anesthesia related. Two patients in the desflurane/N₂O group with normal pre-operative ECGs had abnormal ECGs as adverse experiences, or intercurrent illnesses. Neither episode was considered caused by the inhalational anesthetic, although in one patient, desflurane was replaced by enflurane for 30 minutes. There were no clinically significant abnormalities of hematology, serum chemistry or urinalysis in either group other than those expected after major surgery with blood loss and intravenous fluid replacement.

22. Conclusion (evaluation)

In conclusion desflurane was a safe and effective inhalational anesthetic for relatively sick patients undergoing peripheral vascular surgery.

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 № 19

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	Порівняльна анестезіологічна дія десфлурану та ізофлурану під час хірургічних втручань на периферичних судинах I-653-09B IND #32,363
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	3 27 листопада 1989 р. по 01 листопада 1990 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 60 пацієнтів Були включені в дослідження: 48



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

	пацієнтів Проаналізовано: 48 пацієнтів.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити ефективність десфлурану порівняно з ізофлураном у пацієнтів, яким виконується стегново-підколінне або стегново-гомількове шунтування.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите рандомізоване активно контрольоване багатоцентрове дослідження
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти, яким проводять планове стегново-підколінне або стегново-гомількове шунтування, або ампутацію вище чи нижче коліна внаслідок судинної недостатності або гангрені. • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) II, III або IV, • Вік: від 18 до 90 років включно. • Стать: чоловіча або жіноча, без дітородного потенціалу (у постменопаузі або хірургічно стерилізовані) • Пацієнти дають письмову інформовану згоду після того, як їм повністю роз'яснили суть дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: Десфлуран</p> <p>Доза: 50–60 % N₂O, 50–40 % O₂, 1,0 МАК (наприкінці видиху 3,0–4,0 %)</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: Ізофлуран</p> <p>Доза: 50–60 % N₂O, 50–40 % O₂, 1,0 МАК (наприкінці видиху 3,0–4,0 %)</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
15. Супутня терапія	Не було жодних обмежень щодо інших періопераційних або післяопераційних медикаментів. Всі супутні препарати, які вводили, записували в індивідуальну реєстраційну форму.



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

16. Критерії оцінки ефективності

Інтраопераційні параметри:

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

Параметри відновлення:

- Час від припинення застосування анестезуючого(-их) засобу(-ів) до моменту, коли пацієнт розплющив очі.
- Час, зафіксований у хвиликах від припинення застосування анестетика до моменту, коли пацієнт здатний реагувати на команди (стиснути пальці, назвати своє ім'я та дату народження).
- Частота випадків пробудження під час оперативного втручання.

17. Критерії оцінки безпеки

Пацієнтів слід було опитати про побічні явища, що виникли під час дослідження, включаючи їх ступінь тяжкості (легкі, помірні або тяжкі). Зв'язок із препаратом визначався дослідником як віддалений, можливий або ймовірний. Артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, насичення киснем, рівень CO₂ наприкінці видиху та температуру 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. Лабораторні дослідження, що включають гематологію (лейкоцити, еритроцити, середній об'єм еритроцита,



**ВЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІЛНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ВЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.**

	<p>тромбоцити, гемоглобін, гематокрит і протромбіновий час), біохімічний аналіз сироватки крові (натрій, калій, хлориди, азот сечовини крові, креатинін, кальцій, альбумін, глюкоза, білірубін, АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза та бікарбонат) та аналіз сечі (рН, питома вага, глюкоза, лейкоцити, еритроцити, циліндри, білок, кетони, бактерії та кристали) виконували при госпіталізації та у післяопераційний період. Електрокардіограму контролювали до введення досліджуваного препарату та після операції.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Демографічні дані та причини передчасної відміни повинні бути загалом узагальнені 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 та відновлення після анестезії також повинні бути представлені за групами лікування.</p> <p>Безпека: Побічні реакції повинні бути загалом узагальнені за системами організму та ступенем тяжкості, а також за зв'язком з лікарськими засобами. Лабораторні дані порівнювали з відповідними значеннями діапазону норми. Клінічно аномально високі та аномально низькі лабораторні показники мали бути підсумовані 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>Десфлуран: Середній вік (років): 63,7 Середня маса тіла (кг): 72,6 Середній зріст (см): 164 Стать (чоловіки/жінки): 17/7 Раса (європеїдна/негроїдна/латиноамериканці): 16/6 Статус АТА (II/III/IV): 6/17/1</p>



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

	<p>Ізофлуран: Середній вік (років): 63,7 Середня маса тіла (кг): 70,9 Середній зріст (см): 169 Стать (чоловіки/жінки): 13/11 Раса (європеїдна/негроїдна/латиноамериканці): 12/6/6 Статус АТА (II/III/IV): 4/20/0</p>
20. Результати ефективності	<p>Гемодинамічні та респіраторні показники:</p> <p><u>Початковий рівень, середнє значення ± СВ</u> САТ (середній артеріальний тиск) (мм рт,ст.) Десфлуран/N₂O: 127,0±23,0 САТ (мм рт,ст.) Ізофлуран/N₂O: 130,0±21,0 ЧСС (уд/хв) Десфлуран/N₂O: 74,0±15,0 ЧСС (уд/хв) Ізофлуран /N₂O: 80,6±14,3 Сатурація O₂ (%) Десфлуран/N₂O: 97,4±1,9 Сатурація O₂ (%) Ізофлуран /N₂O: 97,2±1,9 CO₂ наприкінці видиху (мм рт,ст.) Десфлуран/N₂O: N/A CO₂ наприкінці видиху (мм рт,ст.) Ізофлуран /N₂O: N/A</p> <p><u>Розріз, середнє значення ± СВ</u> САТ (мм рт,ст.) Десфлуран/N₂O: 89,6±17,1 САТ (мм рт,ст.) Ізофлуран/N₂O: 96,5±17,6 ЧСС (уд/хв) Десфлуран/N₂O: 61,8±11,9 ЧСС (уд/хв) Ізофлуран /N₂O: 66,7±15,6 Сатурація O₂ (%) Десфлуран/N₂O: 98,4±1,6 Сатурація O₂ (%) Ізофлуран /N₂O: 98,0±1,3 CO₂ наприкінці видиху (мм рт,ст.) Десфлуран/N₂O: 32,8±2,2 CO₂ наприкінці видиху (мм рт,ст.) Ізофлуран /N₂O: 32,1±3,7</p> <p><u>Закінчення оперативного втручання, середнє значення ± СВ</u> САТ (мм рт,ст.) Десфлуран/N₂O: 113,0±20,3 САТ (мм рт,ст.) Ізофлуран/N₂O: 109,7±14,3 ЧСС (уд/хв) Десфлуран/N₂O: 69,5±12,8 ЧСС (уд/хв) Ізофлуран /N₂O: 70,7±17,0 Сатурація O₂ (%) Десфлуран/N₂O: 99,0±1,1 Сатурація O₂ (%) Ізофлуран /N₂O: 98,4±1,5 CO₂ наприкінці видиху (мм рт,ст.) Десфлуран/N₂O: 36,2±5,2 CO₂ наприкінці видиху (мм рт,ст.) Ізофлуран /N₂O: 35,4±6,7</p>



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

Параметри пробудження після наркозу та відновлення:

Тривалість анестезії (хв) Десфлуран/N₂O: 226,8

Тривалість анестезії (хв) Ізофлуран/N₂O: 213,6

Час до:

- Відкриття очей (хв) Десфлуран/N₂O: 5,7

- Відкриття очей (хв) Ізофлуран/N₂O: 10,1

- Стиснення пальців (хв) Десфлуран/N₂O: 7,8

- Стиснення пальців (хв) Ізофлуран/N₂O: 13,9

- Здатності назвати ім'я (хв)

Десфлуран/N₂O: 12,0

- Здатності назвати ім'я (хв)

Ізофлуран/N₂O: 18,3

- Здатності назвати дату народження (хв)

Десфлуран/N₂O: 12,3

- Здатності назвати дату народження (хв)

Ізофлуран/N₂O: 21,3

Концентрації інгаляційних агентів, виражені як еквіваленти МАК, були порівнянними в обох групах: наприкінці видиху середня концентрація десфлурану становила 2,8 % (МАК 0,48), а ізофлурану – 0,4 % (МАК 0,38).

21. Результати безпеки

Побічні реакції або супутні захворювання включали чотири епізоди тромбозу трансплантата, три у групі десфлурану/N₂O та один у групі ізофлурану/N₂O. Всі тромботичні епізоди виникли у пацієнтів із попередніми захворюваннями, такими як цукровий діабет, перенесений інфаркт міокарда або інтенсивне куріння в анамнезі. Жоден з епізодів не був пов'язаний з анестезією. У двох пацієнтів у групі десфлурану/N₂O з нормальними передопераційними ЕКГ спостерігали відхилення від норми на ЕКГ як побічні ефекти або інтеркурентні захворювання. Жоден з епізодів не був пов'язаний з інгаляційним анестетиком, хоча в одного пацієнта десфлуран був замінений енфлураном на 30 хвилин. У жодній із груп не було клінічно значущих змін рівня гематологічних, біохімічних показників сироватки крові або сечі, окрім тих, що очікуються після великого



**ПОВЕРЖАЯ ЗРОБЛЕНО
ОРИГІНАЛО
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРС Н.В.**

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

Clinical research report No 20

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 Comparative Anesthetic Effects of Desflurane Versus Isoflurane During carotid Endarterectomy Surgery I-653-09C IND #32,363
6. Phase of clinical research	Phase I
7. Time frame of clinical research	1 Nov 1989 – 7 Feb 1991
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: 60 subjects Enrolled: 61 subjects Analyzed: 61 subjects
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To evaluate the safety and efficacy of desflurane versus isoflurane, with oxygen, in

11. Clinical research design	<p>patients undergoing elective carotid endarterectomy surgery.</p> <p>Randomized, open label, parallel treatment, controlled, multicenter study</p>
12. Main inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Patients undergoing elective carotid endarterectomy surgery • ASA II, III or IV • Age: between 35 and 75 years, inclusive. • Sex: male or female, of non-childbearing potential (post menopausal or surgically sterilized) • 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</p> <p>Dose: 1-3 MAC (induction), 1.0 MAC (maintenance)</p> <p>Mode of administration: inhalation</p>
14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency	<p>Name of drug product: Isoflurane</p> <p>Dose: 1-3 MAC (induction), 1.0 MAC (maintenance)</p> <p>Mode of administration: inhalation</p>
15. Concomitant therapy	<p>There were no restrictions on other peri-operative or post-operative medication. All concomitant medications administered were to be recorded on the appropriate case report form.</p>
16. Efficacy evaluation criteria	<p><u>Intra-operative parameters:</u></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. • The 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:

- Time from cessation of inhalational agent until the patient open their eyes.
- The time recorded in minutes from cessation of inhalational agent until the patient is able to respond to commands (squeeze fingers, state name, and give date of birth).
- Incidence of intra-operative 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 the 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 to be 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, MCV 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 to be performed at admission and post-operative period. The patient's electrocardiogram (leads II and V5) was continuously monitored prior to study drug administration and at the end of surgery.

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.

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 qualitative 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.)

There were no clinically significant differences among treatment groups for any of the demographic variables recorded.

Desflurane:

Mean age (years): 67.1
 Mean weight (kg): 69.8 kg
 Mean height (cm): 167 cm
 Race (Caucasian/black): 29/2
 ASA status (II/III/IV): 6/24/1

Isoflurane:

Mean age (years): 67.3
 Mean weight (kg): 75.1 kg
 Mean height (cm): 171 cm
 Race (Caucasian/black): 28/1
 ASA status (II/III/IV): 6/22/2

20. Efficiency results

Emergence and Recovery Measure:

Duration of anesthetic (min)
 Desflurane/N₂O: 108.6
 Duration of anesthetic (min) Isoflurane /N₂O: 111.
 Time until:
 - Opens eyes (min) Desflurane/N₂O: 7.5
 - Opens eyes (min) Isoflurane /N₂O: 9.0
 - Squeezes fingers (min) Desflurane/N₂O: 8.3
 - Squeezes fingers (min) Isoflurane /N₂O: 9.6

- States name (min) Desflurane/N₂O: 13.0
- States name (min) Isoflurane /N₂O: 16.4
- States D.O.B (min) Desflurane/N₂O: 13.8
- States D.O.B (min) Isoflurane /N₂O: 17.3

21. Safety results

Frequently observed adverse events:

- Nausea (%) Desflurane/N₂O: 35.5
- Nausea (%) Isoflurane /N₂O: 13.3
- Vomiting (%) Desflurane/N₂O: 12.9
- Vomiting (%) Isoflurane/N₂O: 3.3

22. Conclusion (evaluation)

In conclusion, desflurane is a safe and effective inhalational anesthetic for patients undergoing carotid endarterectomy surgery.

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 № 20

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 порівняльну анестезіологічну дію десфлурану та ізофлурану під час оперативного втручання каротидна ендартеректомія. I-653-09C IND #32,363			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I			
7. Період проведення клінічного випробування	3 01 листопада 1989 р. по 07 лютого 1991 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 60 пацієнтів Були включені в дослідження: 61 пацієнт Проаналізовано: 61 пацієнт.			
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку та ефективність десфлурану порівняно з ізофлураном з киснем у пацієнтів, яким виконується			



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

	планове оперативне втручання каротидна ендартеректомія.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване відкрите з паралельним лікуванням контрольоване багатоцентрове дослідження
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти, яким проводять планове оперативне втручання каротидна ендартеректомія. • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) II, III або IV, • Вік: від 35 до 75 років включно. • Стать: чоловіча або жіноча, без дітородного потенціалу (у постменопаузі або хірургічно стерилізовані) • Пацієнти дають письмову інформовану згоду після того, як їм повністю роз'яснили суть дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: Десфлуран</p> <p>Доза: 1–3 МАК (індукція), 1,0 МАК (підтримання)</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: Ізофлуран</p> <p>Доза: 1–3 МАК (індукція), 1,0 МАК (підтримання)</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
15. Супутня терапія	Не було жодних обмежень щодо інших періопераційних або післяопераційних медикаментів. Всі супутні препарати, які вводили, записували в індивідуальну реєстраційну форму.
16. Критерії оцінки ефективності	<p><u>Інтраопераційні параметри:</u></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. • Відсоток пацієнтів, які не потребували застосування фентанілу під час



**ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ОРИГІНОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЧУЮ
КІВАУРІС Н.В.**

підтримання анестезії, включаючи необхідну дозу та час від індукції до введення фентанілу.

- Відсоток пацієнтів, які потребують застосування антигіпертензивних засобів, бета-блокаторів, антихолінергічних засобів або інотропних засобів для контролю частоти серцевих скорочень або артеріального тиску; включаючи час від індукції до їх введення та необхідні дози.
- Середня концентрація інгаляційного агента наприкінці видиху в кінці анестезії.

Параметри відновлення:

- Час від припинення застосування анестезуючого засобу до моменту, коли пацієнт розплющив очі.
- Час, зафіксований у хвилинах від припинення застосування анестетика до моменту, коли пацієнт здатний реагувати на команди (стиснути пальці, назвати своє ім'я та дату народження).
- Частота випадків пробудження під час оперативного втручання.

17. Критерії оцінки безпеки

Пацієнтів слід було опитати про побічні явища, що виникли під час дослідження, включаючи їх ступінь тяжкості (легкі, помірні або тяжкі). Зв'язок із препаратом визначався дослідником як віддалений, можливий або ймовірний. Артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, насичення киснем, рівень CO₂ наприкінці видиху та температуру 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. Лабораторні дослідження, що включають гематологію (лейкоцити з лейкоцитарною формулою, еритроцити, тромбоцити, гемоглобін, гематокрит, середній об'єм еритроцита та протромбіновий час), біохімічний аналіз сироватки крові (натрій, калій, хлориди, азот сечовини крові, креатинін, кальцій, альбумін, глюкоза, білірубін, АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза та бікарбонат) та аналіз сечі



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

	<p>(рН, питома вага, глюкоза, білок, лейкоцити, еритроцити, циліндри, бактерії та кристали) виконували при госпіталізації та у післяопераційний період. Електрокардіограму пацієнта безперервно контролювали від моменту до введення досліджуваного препарату до кінця оперативного втручання.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>Демографічні дані повинні були бути узагальнені 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, настання анестезії та відновлення після анестезії також повинні були бути представлені за групами лікування.</p> <p>Безпека: Побічні реакції повинні були бути узагальнені за ступенем тяжкості та системами організму. Кількісні параметри ефективності аналізували за допомогою дисперсійного аналізу. Якісні параметри ефективності та частоту виникнення 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 мали бути підсумовані за часом та за групами дози лікування.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Не було клінічно значущих відмінностей між групами лікування за жодною із зареєстрованих демографічних змінних.</p> <p>Десфлуран: Середній вік (років): 67,1 Середня маса тіла (кг): 69,8 Середній зріст (см): 167 Раса (європеїдна/негроїдна): 29/2 Статус АТА (II/III/IV): 6/24/1</p> <p>Ізофлуран: Середній вік (років): 67,3 Середня маса тіла (кг): 75,1 Середній зріст (см): 171</p>



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

	<p>Раса (європеїдна/негроїдна): 28/1 Статус АТА (II/III/IV): 6/22/2</p>
20. Результати ефективності	<p>Параметри пробудження після наркозу та відновлення: Тривалість анестезії (хв) Десфлуран/N₂O: 108,6 Тривалість анестезії (хв) Ізофлуран/N₂O: 111 Час до: - Відкриття очей (хв) Десфлуран/N₂O: 7,5 - Відкриття очей (хв) Ізофлуран/N₂O: 9,0 - Стиснення пальців (хв) Десфлуран/N₂O: 8,3 - Стиснення пальців (хв) Ізофлуран/N₂O: 9,6 - Здатності назвати ім'я (хв) Десфлуран/N₂O: 13,0 - Здатності назвати ім'я (хв) Ізофлуран/N₂O: 16,4 - Здатності назвати дату народження (хв) Десфлуран/N₂O: 13,8 - Здатності назвати дату народження (хв) Ізофлуран/N₂O: 17,3</p>
21. Результати безпеки	<p>Часто спостережувані небажані явища: Нудота (%) Десфлуран/N₂O: 35,5 Нудота (%) Ізофлуран/N₂O: 13,3 Бльовання (%) Десфлуран/N₂O: 12,9 Бльовання (%) Ізофлуран/N₂O: 3,3</p>
22. Висновок (заклучення)	<p>Як висновок, десфлуран є безпечним та ефективним інгаляційним анестетиком для пацієнтів, яким виконують оперативне втручання каротидна ендартеректомія.</p>
Заявник (власник реєстраційного посвідчення)	<p>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.)</p>



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

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

Clinical research report No 21

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Suprane, Inhalation Vapour, Liquid
2. The applicant	Baxter SA, Belgium
3. Manufacturer	Baxter SA, Belgium
4. the undertaken study:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Medicinal product with complete dossier (stand-alone dossier), other medicinal product, new active substance
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	The Comparative Anesthetic Effects of Desflurane and Isoflurane During carotid Endarterectomy Surgery I-653-09D IND #32,363
6. Phase of clinical research	Phase I
7. Time frame of clinical research	24 Apr 1990 – 29 Nov 1990
8. Countries where the clinical research was conducted	United States
9. The number of persons under investigation:	Planned: 30 subjects Enrolled: 30 subjects Completed: 29 subjects Analyzed for Safety and Efficacy: 30 subjects
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	To evaluate the safety and efficacy of desflurane versus isoflurane, with oxygen in

<p>11. Clinical research design</p> <p>12. Main inclusion criteria</p> <p>13. Test medicinal product, method of administration, efficiency</p>	<p>patients undergoing elective carotid endarterectomy surgery.</p> <p>Single-center, open label, controlled, randomized</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients undergoing elective carotid endarterectomy surgery, • ASA II, III or IV, • Age: between 35 and 75 years, inclusive. • Sex: male or female, of non-childbearing potential (post-menopausal or surgically sterilized) • Patients giving written informed consent after the nature of the study has been fully explained. <p>Name of drug product: Desflurane</p> <p>Dose: 1-3 MAC (induction), 1.0 MAC (maintenance)</p> <p>Mode of administration: inhalation</p>
<p>14. Reference substance, dose, method of administration, efficiency</p>	<p>Name of drug product: Isoflurane</p> <p>Dose: 1-3 MAC (induction), 1.0 MAC (maintenance)</p> <p>Mode of administration: inhalation</p>
<p>15. Concomitant therapy</p>	<p>All concomitant medications administered were recorded on the case report form.</p>
<p>16. Efficacy evaluation criteria</p>	<p>Intra-Operative Parameters</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemodynamic and respiratory parameters • Mean and peak end-tidal concentration of inhalational agent to maintain blood pressure and heart rate within 20% of baseline. • End-tidal concentration of inhalational agent at the end of anesthesia. • Percent of patients requiring fentanyl during maintenance of anesthesia, the doses of additional fentanyl during maintenance of anesthesia, and the time from induction to the administration of fentanyl. • Percentage of patients requiring additional agents to control heart rate and blood pressure including the specific

agents and doses used to control heart rate and blood pressure and the time from induction to the administration of these agents.

Post-Operative and Recovery Parameters

- Incidence of intra-operative recall.
- Time from cessation of inhalational agent until the patient opens their eyes.
- Time from cessation of inhalational agent until the patient responds to commands.

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 investigators either remote, possible or probable.

Blood pressure, heart rate, and oxygen saturation were obtained at 15 minute intervals for 90 minutes from time of admission to the recovery room.

Laboratory evaluations consisting of hematology (WBC with differential, RBC, platelets, hemoglobin, hematocrit, MCV 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 during the post-operative period.

Electrocardiograms were performed and recorded prior to study drug administration and during the post-operative period.

Patient discharge data was based on the time when the patient underwent surgery until discharge from the intensive care unit and discharge from the hospital.

18. Statistical methods

Demographic data and reasons for premature withdrawal were to be summarized by treatment group.

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

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

There were no clinically significant differences among treatment groups for any of the demographic variables recorded.

Desflurane:

Mean age (years): 63.9
Mean weight (kg): 70.7 kg
Mean height (cm): 171 cm
Sex (male/female): 11/4
Race (Caucasian/Hispanic): 15/0
ASA status (II/III): 11/4

Isoflurane:

Mean age (years): 66.8
Mean weight (kg): 70.6 kg
Mean height (cm): 167 cm
Sex (male/female): 13/2
Race (Caucasian/Hispanic): 14/1
ASA status (II/III): 9/6

20. Efficiency results

For both the desflurane and isoflurane treatment groups, the hemodynamic variables were comparable and remained within clinically acceptable ranges during the surgical procedures. There were transient statistical differences in hemodynamics between the two treatment groups. These differences were not clinically significant.

All patients were maintained on desflurane or isoflurane for the duration of their surgical procedure; mean durations were 128.5 and 132 minutes, respectively.

Mean end-tidal concentrations required for maintenance of anesthesia were 6.1% (1.0 MAC) and 0.65% (0.62 MAC) for the desflurane and isoflurane treatment groups respectively.

Therapeutic intervention with antiarrhythmics, anticholinergics, beta blockers, vasodilators and vasopressors to control heart rate and blood pressure were

required in a similar number of patients in both the desflurane and isoflurane treatment groups. The incidence of therapeutic intervention with fentanyl was comparable between the isoflurane (93%) and the desflurane treatment groups (87%).

It took patients in the desflurane and isoflurane treatment groups approximately the same time to awaken and respond to commands. There were no statistically significant differences in the time (in minutes) from the cessation of desflurane or isoflurane to the time the patient was able to open eyes, squeeze fingers, give name and birthdate.

21. Safety results

The most frequently reported adverse events during the clinical trial were hypotension and bradycardia. Six (6) cases of hypotension were reported in the desflurane treatment group and four (4) cases were reported in the isoflurane treatment group. Regarding reports of bradycardia, there were five (5) episodes reported among the desflurane group and three (3) episodes in the isoflurane group. Patient 106 (desflurane treatment group) was prematurely discontinued from the study after an episode of severe bradycardia during induction.

No patient deaths were reported during the course of this clinical trial.

Post operative hemodynamic and respiratory stability were observed in both the desflurane and isoflurane treatment groups. There were no clinically significant differences exhibited between the two groups.

The majority of patients had normal laboratory values during the study. Potentially clinically significant changes noted during the trial (RBC, WBC, neutrophils, lymphocytes, hemoglobin, hematocrit, glucose, SGOT, total bilirubin and SGPT) were associated with surgical stress and trauma and were judged to be of no clinical importance by the investigator.

The days from the time of surgery until discharge from the ICU and hospital, were

very similar between the desflurane and isoflurane treatment groups.

22. Conclusion (evaluation)

Anesthesia with desflurane was safe and effective compared with isoflurane during surgery of the carotid endarterectomy.

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 № 21

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	Порівняльна анестезіологічна дія десфлурану та ізофлурану під час оперативного втручання каротидна ендартеректомія. I-653-09D IND #32,363			
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I			
7. Період проведення клінічного випробування	3 24 квітня 1990 р. по 29 листопада 1990 р.			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	США			
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 30 пацієнтів Були включені в дослідження: 30 пацієнтів Завершили дослідження: 29 пацієнтів Проаналізовано щодо безпеки та ефективності: 30 пацієнтів			



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

10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити безпеку та ефективність десфлурану порівняно з ізофлураном з киснем у пацієнтів, яким виконується планове оперативне втручання каротидна ендартеректомія.
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове відкрите контрольоване рандомізоване дослідження
12. Основні критерії включення	<ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти, яким проводять планове оперативне втручання каротидна ендартеректомія. • Статус за шкалою Американського товариства анестезіологів (АТА) II, III або IV, • Вік: від 35 до 75 років включно. • Стать: чоловіча або жіноча, без дітородного потенціалу (у постменопаузі або хірургічно стерилізовані) • Пацієнти дають письмову інформовану згоду після того, як їм повністю роз'яснили суть дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: Десфлуран</p> <p>Доза: 1–3 МАК (індукція), 1,0 МАК (підтримання)</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Назва лікарського засобу: Ізофлуран</p> <p>Доза: 1–3 МАК (індукція), 1,0 МАК (підтримання)</p> <p>Спосіб застосування: інгаляційний</p>
15. Супутня терапія	Всі супутні препарати, які вводили, записували в індивідуальну реєстраційну форму.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Інтраопераційні параметри</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гемодинамічні та респіраторні параметри. • Середня та максимальна концентрація інгаляційного агента наприкінці видиху, необхідна для підтримання артеріального тиску та частоти



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

серцевих скорочень у межах 20 % від початкового рівня.

- Концентрація інгаляційного агента наприкінці видиху в кінці анестезії.
- Відсоток пацієнтів, які потребують застосування фентанілу під час підтримання анестезії; дози додатково застосованого фентанілу під час підтримання анестезії та час від індукції до введення фентанілу.
- Відсоток пацієнтів, які потребують застосування додаткових засобів для контролю частоти серцевих скорочень або артеріального тиску, включаючи специфічні засоби, а також застосовані дози для контролю частоти серцевих скорочень і артеріального тиску та час від індукції до введення цих засобів.

Післяопераційні параметри та параметри відновлення

- Частота випадків пробудження під час оперативного втручання.
- Час від припинення застосування інгаляційного агента до моменту, коли пацієнт розплющив очі.
- Час від припинення застосування інгаляційного агента до моменту, коли пацієнт здатний реагувати на команди.

17. Критерії оцінки безпеки

Пацієнтів слід було опитати про побічні явища, що виникли під час дослідження, включаючи їх ступінь тяжкості (легкі, помірні або тяжкі). Зв'язок із препаратом визначався дослідником як віддалений, можливий або ймовірний.

Артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та насичення киснем визначали з 15-хвилинними інтервалами протягом 90 хвилин з моменту надходження до палати післяопераційного спостереження.

Лабораторні дослідження, що включають гематологію (лейкоцити з лейкоцитарною формулою, еритроцити, тромбоцити, гемоглобін, гематокрит, середній об'єм еритроцита та протромбіновий час), біохімічний аналіз сироватки крові (натрій, калій, хлориди, азот сечовини крові, креатинін, кальцій, альбумін, глюкоза, білірубін, АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза та бікарбонат) та аналіз сечі (рН, титрова вага,



ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГЛЯНУ З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІАЧУВ
КІВАУРІС Н.В.

	<p>глюкоза, білок, лейкоцити, еритроцити, циліндри, бактерії та кристали) виконували при госпіталізації та у післяопераційний період.</p> <p>Електрокардіограму контролювали до введення досліджуваного препарату та після оперативного втручання.</p> <p>Дані про виписку пацієнтів ґрунтувалися на даних про час від моменту проведення оперативного втручання до виписки пацієнта з відділення інтенсивної терапії та виписки зі стаціонару.</p>
18. Статистичні методи	<p>Демографічні дані та причини передчасної відміни повинні бути ззагальнені за групами лікування.</p> <p>Безпека: Побічні реакції повинні бути ззагальнені за ступенем тяжкості та системами організму. Лабораторні дані порівнювали з відповідними значеннями діапазону норми та критеріями максимального зсуву. Клінічно аномально високі та аномально низькі лабораторні показники мали бути підсумовані за часом та за групами лікування.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>Не було клінічно значущих відмінностей між групами лікування за жодною із зареєстрованих демографічних змінних.</p> <p>Десфлуран: Середній вік (років): 63,9 Середня маса тіла (кг): 70,7 Середній зріст (см): 171 Стать (чоловіки/жінки): 11/4 Раса (європеїдна/латиноамериканці): 15/0 Статус АТА (II/III): 11/4</p> <p>Ізофлуран: Середній вік (років): 66,8 Середня маса тіла (кг): 70,6 Середній зріст (см): 167 Стать (чоловіки/жінки): 13/2 Раса (європеїдна/латиноамериканці): 14/1 Статус АТА (II/III): 9/6</p>
20. Результати ефективності	<p>В обох групах лікування десфлураном та ізофлураном гемодинамічні показники були порівнянними та зафіксовані в обох</p>



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

клінічно прийнятних діапазонів під час хірургічних процедур. Між двома групами лікування спостерігали транзиторні статистичні відмінності у гемодинаміці. Ці відмінності не були клінічно значущими.

Всім пацієнтам для підтримання анестезії протягом усього хірургічного втручання застосовували десфлуран або ізофлуран; середня тривалість становила 128,5 і 132 хвилини відповідно.

Середні концентрації наприкінці видиху, необхідні для підтримання анестезії, становили 6,1 % (МАК 1,0) та 0,65 % (МАК 0,62) для груп десфлурану та ізофлурану відповідно.

Терапевтичне втручання з використанням антиаритмічних і антихолінергічних засобів, бета-блокаторів, вазодилаторів та вазопресорів для контролю частоти серцевих скорочень та артеріального тиску було необхідним для однакової кількості пацієнтів у групах лікування десфлураном та ізофлураном. Частота терапевтичних втручань із використанням фентанілу була порівнянною між групами лікування ізофлураном (93 %) та десфлураном (87 %).

Пацієнтам у групах лікування десфлураном та ізофлураном знадобився приблизно однаковий час для пробудження та відповіді на команди. Не було статистично значущих відмінностей у часі (у хвилинах) від припинення застосування десфлурану або ізофлурану до моменту, коли пацієнт зміг розплющити очі, стиснути пальці, назвати своє ім'я та дату народження.

21. Результати безпеки

Найчастіше повідомлюваними небажаними явищами під час цього клінічного дослідження, були артеріальна гіпотензія та брадикардія. Шість (6) випадків артеріальної гіпотензії зареєстрували у групі лікування десфлураном і чотири (4) випадки – у групі лікування ізофлураном. Щодо повідомлень про брадикардію, то у групі десфлурану зареєстрували п'ять (5) епізодів, а у групі ізофлурану – три (3) епізоди. Пацієнт 106



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

(група лікування десфлураном) був передчасно виключений із дослідження після епізоду тяжкої брадикардії під час індукції.

Під час цього клінічного дослідження не було зареєстровано жодного випадку смерті пацієнта.

Післяопераційну гемодинамічну та респіраторну стабільність спостерігали в обох групах лікування десфлураном та ізофлураном. Клінічно значущих відмінностей між двома групами не виявили.

Більшість пацієнтів мали нормальні лабораторні показники під час дослідження. Потенційно клінічно значущі зміни, відмічені під час дослідження (еритроцити, лейкоцити, нейтрофіли, лімфоцити, гемоглобін, гематокрит, глюкоза, АСТ, загальний білірубін і АЛТ), були пов'язані з хірургічним стресом і травмою та були оцінені дослідником як такі, що не мають клінічного значення.

За показником кількості днів із моменту оперативного втручання до виписки з відділення інтенсивної терапії та лікарні групи лікування десфлураном та ізофлураном були дуже схожими.

22. Висновок (заключення)

Порівняно з ізофлураном, анестезія десфлураном була безпечною та ефективною під час оперативного втручання каротидна ендартеректомія.

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
ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІЯЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.