

000006

Non-Clinical Trial Reports

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available):	Pascorbin®
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product that has a well-studied medical use according to item 1 (sub-item 1.4) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
2) Trials conducted	☒ yes ☐ no If not, substantiate
This marketing authorization concerns the product which is an injection solution with 150 mg ascorbic acid per ml injection solution and an absolute volume of 50 ml. Ascorbate is a well-established medicinal product that has been studied and used in Europe for several decades in the treatment of vitamin C deficiency. It is positively evaluated in the German Scientific Drug Monograph as well as in the Sample Summary of Product Characteristics published by the Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte on April 15th 2002. Pascoe Pharmazeutische Präparate GmbH applies for a national marketing authorization in Ukraine for Pascorbin based on Article 10a of Directive 2001/83/EC as amended (well established use): "the applicant shall not be required to provide the results of pre-clinical tests or clinical trials if he can demonstrate that the active substances of the medicinal product have been in well-established medicinal use within the Community for at least ten years, with recognised efficacy and an acceptable level of safety in terms of the conditions set out in Annex I. In that event, the test and trial results shall be replaced by appropriate scientific literature". The CTD contains a review of the published literature on the pharmacology, pharmacokinetics and toxicology of ascorbate. Literature searches were performed in the databases topline and medline as provided by Toxnet and PubMed. The information provided is considered sufficient as it is backed up by the widespread human experience that supports the safety assessment of this product. Only study on genotoxicity was initiated by the applicant which results are presented in this document.	
2. Pharmacology:	-
1) primary pharmacodynamics	-
2) secondary pharmacodynamics	-
3) safety pharmacology	-
4) pharmacodynamic interactions	-
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical procedures and reports on their validation	-
2) absorption	-
3) distribution	-
4) metabolism	-
5) excretion	-
6) pharmacokinetic interactions (non-clinical)	-

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІС



000007

7) other pharmacokinetic studies	-
4. Toxicology:	
1) Single dose toxicity	-
2) Repeated dose toxicity	-
3) Genotoxicity: in vitro	-
in vivo (including additional assessment on toxicokinetics)	The study was performed to investigate the potential of Vitamin C-Injektapas® 7.5g to induce micronuclei in polychromatic erythrocytes (PEC) in the bone marrow of mice. The test item with a concentration of 146.78 mg/ml ascorbate and an osmolality of 1550 mOsmol was used as a stock solution. In order to obtain the maximum concentration of 2000 mg/kg b.w. the application volume was adjusted. All animals received a single standard volume intravenously (i.v.) with an administered volume of 10 ml/kg bw (0.3 ml/ animal); except the animals of the highest dose which received an administered volume of 13.6 ml/kg bw (0.4 ml/animal); 4.83% NaCl (calculated osmolality 1660 mOsmol) corresponding to a measured osmolality of 1550 mOsmol was used as a negative control. Ten animals (5 males, 5 females) per test group were evaluated. There was no enhancement in the frequency of the detected micronuclei at any preparation interval or dose level (200, 1000 and 2000 mg/kg bw) of the test item in comparison to the corresponding negative controls. No animal showed toxic reactions at the used dosages. The mean values of micronuclei observed after treatment with the test remedy (0.09-0.14) were in the same range as the negative control groups (0.11-0.12). The ratio of normochromatic to polychromatic erythrocytes was affected by the treatment with the test item at a dose of 2000 mg/kg bw indicating that the test item had cytotoxic properties at this concentration.
4) Carcinogenicity:	-
long-term studies	-
short-term studies or mid-term studies	-
additional studies	-
5) Reproductive and developmental toxicity:	-
effects on fertility and early embryonic development	-
embryotoxicity	-
prenatal and postnatal toxicity	-
studies in which medication is administered to the offspring	-

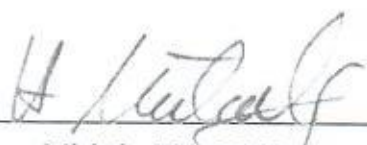
ЗІГЛЯНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІС



000008

(immature animals) and/or long-term effects are assessed	
6) local tolerance	-
7) additional toxicity studies:	-
antigenicity (antibody response)	
immunotoxicity	-
study of the mechanisms of action	-
drug dependence	-
toxicity of metabolites	-
toxicity of impurities	-
other	-
5. Conclusions on non-clinical study	Ascorbate is a well-established medicinal product that has been studied and used in Europe for several decades in the treatment of vitamin C deficiency. It is positively evaluated in the German Scientific Drug Monograph as well as in the Sample Summary of Product Characteristics published by the Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte on April 15th 2002. Pascoe Pharmazeutische Präparate GmbH applies for a national marketing authorization in Ukraine for Pascorbin based on Article 10a of Directive 2001/83/EC as amended (well established use). A review of the published literature on the pharmacology, pharmacokinetics and toxicology of ascorbate provided in CTD is considered sufficient as it is backed up by the widespread human experience that supports the safety assessment of this product. Only study on genotoxicity was initiated by the applicant. Ascorbic acid was essentially nongenotoxic measured as clastogenicity in this study.

Applicant (Marketing
Authorization Holder)


 Holger Michels, MD & MSc
 Director of Research & Development
 EU-Qualified Person for Pharmacovigilance

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
 Н.В. КІНАУРІС



ЗВІТ

про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	ПАСКОРБІН
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб із добре вивченим медичним застосуванням згідно пункту 1 (підпункту 1.4) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
2) проведені дослідження	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
Це реєстраційне посвідчення стосується лікарського засобу, що є аскорбіновою кислотою, розчином для ін'єкцій, 150 мг/мл, абсолютний об'єм 50 мл. Аскорбат є добре відомим лікарським засобом, який вже кілька десятиліть вивчають та застосовують в Європі для лікування дефіциту вітаміну С. Він позитивно оцінений у Німецькій науковій фармакопейній статті на лікарський засіб, а також у Короткій характеристиці лікарського засобу, опублікованій Федеральним інститутом лікарських засобів та медичних виробів (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Німеччина, регуляторний орган) 15 квітня 2002 року. Компанія Паско фармацевтичне Препарате ГмбХ подає заявку на отримання реєстраційного посвідчення в Україні на лікарський засіб Паскорбін 7,5 г на підставі статті 10а Директиви 2001/83/ЄС з поправками (добре вивчене застосування): «від заявника не вимагається надання результатів доклінічних випробувань або клінічних досліджень, якщо він може продемонструвати, що діючі речовини лікарського засобу мають добре вивчене медичне застосування в межах Співтовариства протягом щонайменше десяти років, з визнаною ефективністю та прийнятним рівнем безпеки з точки зору умов, викладених у Додатку I. У такому випадку результати випробувань та досліджень повинні бути замінені відповідною науковою літературою». Цей ЗТД містить огляд опублікованої літератури з фармакології, фармакокінетики та токсикології аскорбату. Пошук літератури проводився в базах даних topline та medline, наданих Toxnet та PubMed. Надана інформація вважається достатньою, оскільки вона підкріплена широким досвідом застосування людині, що підтверджує оцінку безпеки цього препарату. Заявник ініціював лише дослідження генотоксичності, результати якого представлені у цьому документі.	
2. Фармакологія:	—
1) первинна фармакодинаміка	—
2) вторинна фармакодинаміка	—
3) фармакологія безпеки	—
4) фармакодинамічні взаємодії	—
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	—
2) всмоктування	—
3) розподіл	—
4) метаболізм	—

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



5) виведення	—
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	—
7) інші фармакокінетичні дослідження	—
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	—
2) токсичність у разі повторних введень	—
3) генотоксичність: in vitro	—
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Дослідження проводили для вивчення потенціалу препарату Вітамін С-Інжектопас (Vitamin C-Injektapas®) 7,5 г щодо індукції мікроядер у поліхромних еритроцитах (ПЕЦ) у кістковому мозку мишей. В якості вихідного розчину використовували досліджувані препарат з концентрацією аскорбату 146,78 мг/мл та осмолярністю 1550 мОсоль. Для отримання максимальної концентрації 2000 мг/кг маси тіла об'єм розчину коригували. Усі тварини отримували один стандартний об'єм внутрішньовенно (в/в) з об'ємом введення 10 мл/кг маси тіла (0,3 мл/тварину); за винятком тварин з найвищою дозою, які отримували об'єм введення 13,6 мл/кг маси тіла (0,4 мл/тварину); 4,83 % розчин натрію хлориду (розрахункова осмолярність 1660 мОсоль), що відповідає вимірній осмолярності 1550 мОсоль, використовували як негативний контроль. У кожній групі досліджували по десять тварин (5 самців і 5 самок). Не виявили збільшення частоти мікроядер за будь-якого інтервалу введення або рівня дози (200, 1000 і 2000 мг/кг маси тіла) досліджуваного препарату порівняно з відповідним негативним контролем. У жодної тварини не виявили токсичних реакцій при використаних дозах. Середні значення мікроядер, які спостерігали після лікування досліджуваним препаратом (0,09–0,14), були у тому ж діапазоні, що і у групах негативного контролю (0,11–0,12). На співвідношення нормохромних і поліхромних еритроцитів впливало введення досліджуваного препарату в дозі 2000 мг/кг маси тіла, що свідчить про наявність у досліджуваного препарату цитотоксичних властивостей при такій дозі.
4) канцерогенність:	—
довгострокові дослідження	—
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	—
додаткові дослідження	—

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДН З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЄ
КІНАУРІС Н.В.



5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	—
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	—
ембріотоксичність	—
пренатальна і постнатальна токсичність	—
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	—
6) місцева переносимість	—
7) додаткові дослідження токсичності:	—
антигенність (утворення антитіл)	—
імунотоксичність	—
дослідження механізмів дії	—
лікарська залежність	—
токсичність метаболітів	—
токсичність домішок	—
інше	—
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Аскорбат є добре відомим лікарським засобом, який вже кілька десятиліть вивчають та застосовують в Європі для лікування дефіциту вітаміну С. Він позитивно оцінений у Німецькій науковій фармакопейній статті на лікарський засіб, а також у Короткій характеристиці лікарського засобу, опублікованій Федеральним інститутом лікарських засобів та медичних виробів (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Німеччина, регуляторний орган) 15 квітня 2002 року. Компанія Паско фармацевтичне Препарате ГмбХ подає заявку на отримання реєстраційного посвідчення в Україні на лікарський засіб Паскорбін 7,5 г на підставі статті 10а Директиви 2001/83/ЄС з поправками (добре вивчене застосування). Огляд опублікованої літератури з фармакології, фармакокінетики та токсикології аскорбату, наданий у ЗТД, вважається достатнім, оскільки він підкріплений широким досвідом застосування людині, що підтверджує оцінку безпеки цього препарату. Заявник ініціював лише дослідження генотоксичності. У цьому дослідженні аскорбінова кислота фактично не мала генотоксичних властивостей, що вимірювались як кластогенність.

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



000005

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Holger Michels

(підпис)

Хольгер Міхельс, доктор медицини та магістр
Директор з досліджень та розвитку
Кваліфікована особа ЄС з фармаконагляду

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



000014

Annex 30
to Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Materials Pertinent to
Medicinal Products, which are Submitted
for State Registration (Re-Registration)
and Expert Evaluation of Materials about
Introduction of Changes to the
Registration Documents during the
Validity Period of Registration Certificate
(clause 4, section IV)

Clinical Trial Report No. 1

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	Pascorbin®
2. Applicant	Pascoe pharmazeutische Präparate GmbH
3. Manufacturer	Pascoe pharmazeutische Präparate GmbH
4. Trials conducted:	☒ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product that has a well-studied medical use according to item 1 (sub-item 1.4) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Effect of systemic high dose vitamin C therapy on forearm blood flow reactivity during endotoxaemia in healthy human subjects (Part I). Protocol No. 154S06VC
6. Clinical trial phase	I
7. Period of the clinical trial	from 20.11.2007 till 11.12.2008
8. Countries where the clinical trial was conducted	Austria
9. Number of study participants	planned: 36 actual: randomized – 80, treated – 66; completed – 36
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary objective: To determine whether intravenous Vitamin C improves the vascular responsiveness (forearm blood flow) to local acetylcholine following endotoxin challenge (AUEC)

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНАУРІС



000015

	Secondary objectives: Δ MAP (between baseline and Pre-Exam 3, Exam 11, respectively) Δ Pulse rate (between Baseline and Pre-Exam 3, Exam 11, respectively) Δ Body temperature (between Baseline and Pre-Exam 3, Exam 11, respectively) Δ WBC (between examinations Baseline and Exam 12) TNF-α, hs Interleukin-6 (AUC between Baseline and Exam 12) Δ hsCRP (between Baseline and Exam 12) Ascorbate in leukocytes, ascorbate in plasma (AUC between Baseline and Exam 12) Δ FEV1 (between Baseline and Pre-Exam 3, Exam 11, respectively)
11. Design of the clinical trial	The study was an open-label, randomised, mono-centre study carried out in two study parts. A randomized, non-blind (open-label), mono-center, placebo-controlled, incomplete block cross-over design was used.
12. Main inclusion criteria	Healthy male and female subjects, 18 to 45 years of age (extremes included) at the day of inclusion, with a BMI of 20 – 25 kg/m² and 19 – 24 kg/m² in female subjects (extremes included).
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Vitamin C–Injektopas® 7.5g Active ingredient Ascorbic acid Ingredients: Water for injection Dosage form Solution for infusion Strength: 7.5 g in 50 ml The study medication was administered iv. over 30 min as titration dose followed by a maintenance dose over 1.5 hours. Infusion rate for maintenance was one third of the titration dose rate.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Placebo Ingredients: NaCl 0.9% Dosage form Solution for infusion
15. Concomitant therapy	The use of any concomitant prescription or non-prescription medication (including vitamins and antioxidants) was strictly forbidden for the whole trial period, i.e. from 14 days prior to the administration of trial medication until Period II, discharge, except for oral contraceptives and the sporadic use of paracetamol, however only after consulting and approval by the investigator. Any concomitant medication, used for the treatment of adverse events (AEs), was to be documented accurately.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНАУРІЄ



16. Efficacy evaluation criteria	Pharmacodynamics: • Forearm blood flow (Strain Gauges Plethysmography) measurements to test the influence of the investigational product after exposure to: - Acetylcholine (i.e. vasodilatation) - Noradrenaline (i.e. vasoconstriction) - Glyceroltrinitrate (i.e. unchanged control) Forced expiratory volume (FEV1) assessment (Peak-Flow-Meter) to evaluate the influence of experimentally induced endothelial dysfunction on lung function • Ascorbate in plasma • Ascorbate in leukocytes • TNF-α • Interleukin-6 • Vascular Cell Adhesion Molecule (VCAM) • Malondialdehyde (MDA) Only evaluated in case of inconsistencies of the data obtained for the above mentioned parameters: • Interleukin-1β • Interleukin-1α • Monocyte chemo-attractant Protein 1 (MCP1)
17. Safety evaluation criteria	Continuous (serious) adverse event ([S]AE) reporting, routine clinical laboratory including coagulation parameters, physical examination, 12-lead ECG recording and vital signs.
18. Statistical methods	Pharmacodynamics: Descriptive statistics (N, arithmetic mean, standard deviation, median, minimum and maximum, geometric mean and coefficient of variation [COV]) were calculated. The secondary pharmacodynamic parameters (TNF-α, Interleukin-6, VCAM, MDA, ascorbate in leukocytes and in plasma) were evaluated by treatment and visit, using the descriptive statistics listed above, as well as the changes to baseline. Efficacy analysis: Summary statistics were calculated for the standardized forearm blood flow (rFBF) by gender, treatment and time-point (N, arithmetic mean, standard deviation, geometric mean, geometric standard deviation and corresponding coefficients of variation (CV), median, minimum and maximum). Individual dose-effect curves were displayed graphically. Safety: The safety evaluation was performed for the safety sample (SS) and included descriptive statistics and data listings.

ЗІГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНДУРІС



000017

19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Male/female, 18 to 45 years of age Demographic characteristics are presented in table below.					
				Per protocol sample (N=24)	Full analysis sample (N=42)	Safety sample (N=66)
	Gender	male	N	17 (71%)	20 (48%)	24 (36%)
		female	N	7 (29%)	22 (52%)	42 (64%)
	Age [years]	male	arithmetic mean	27.5	27.5	26.8
			SD	7.58	7.19	6.77
			range	20–44	20–44	20–44
		female	arithmetic mean	22.7	23.2	24.2
			SD	2.29	2.75	3.57
			range	20–27	20–31	20–34
		total	arithmetic mean	26.1	25.2	25.1
			SD	6.80	5.70	5.09
			range	20–44	20–44	20–44
20. Efficacy results	The dosing scheme used in this study (i.e. one third of the infusion rate of the titration phase) appeared to be appropriate to establish a maintenance phase of vitamin C in plasma. However, the anticipated plasma concentrations of 1 mmol/L after 40 mg/kg vitamin C administration and 2 mmol/L after 80 mg/kg vitamin C could not be fully achieved. The administered vitamin C doses showed no effect on oxidative stress markers in comparison to placebo. No differences were apparent for LPS-induced TNF- α , IL-6, MCP-1 and VCAM levels between vitamin C and placebo infusions. Results concerning MDA levels are difficult to interpret because plasma levels increased after LPS-vitamin C and remained unchanged after LPS-placebo. The assessment of blood flow results did not indicate any effect of vitamin C in terms of counteraction during endotoxemia. However, the validity of the experimental model appeared questionable in some cases, and variability of blood flow was high, even within subjects, so that the ability of the trial to detect the anticipated effects appeared reduced.					
	Overall, 54 subjects (82%) of the safety population, i.e. subjects who received at least one dose of study medication, experienced at least one adverse event. None of them was considered drug related (i.e. related to vitamin C at either dose					
	21. Safety results					

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

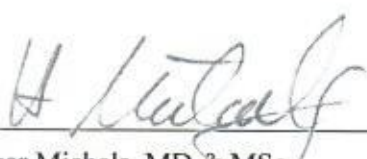
Н.В.КИНДУРІС



000018

	or placebo). With the exception of one episode of severe headache (Subject 6) all adverse events were of mild to moderate intensity and were completely resolved by the end of the study. No event was serious. Eight subjects discontinued the study due to adverse events during or after Period I of the study. Two of them terminated the study prematurely due to elevated liver enzymes related to LPS administration. The predominant symptom during and after the treatment regimens was headache, reported by 74% of the subjects. LPS administration was also followed by chills (16%), nausea (12%), vomiting (5%), arthralgia (5%), influenza like illness (4%), malaise (4%) and musculoskeletal pain (4%). One subject suffered a circulatory collapse. Analysis of laboratory data showed pronounced LPS-induced increases of hepatic parameters on individual basis. No systematic differences were apparent between active drug and placebo regimens. Thus, the study provided no evidence for a safety hazard induced by intravenous infusion of 40 or 80 mg/kg vitamin C.
22. Conclusion	The experimental model was appropriate to induce oxidative stress. A maintenance phase of ascorbate in plasma was achieved, but the target plasma concentrations of 1 mmol/L after the 40 mg/kg dose and of 2 mmol/L after the 80 mg/kg dose were not reached. Assessment of blood flow results did not indicate any effect of vitamin C in terms of counteraction during endotoxemia. Intravenous infusion of 40 or 80 mg/kg vitamin C was well tolerated. Adverse events observed in this study were mostly attributable to E. coli LPS administration.

Applicant (Marketing
Authorization Holder)


Holger Michels, MD & MSc
Director of Research & Development
EU-Qualified Person for Pharmacovigilance

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІС



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)	ПАСКОРБІН
2. Заявник	Паско фармацевтичне Препарате ГмбХ
3. Виробник	Паско фармацевтичне Препарате ГмбХ
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб із добре вивченим медичним застосуванням згідно пункту 1 (підпункту 1.4) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Вплив системної терапії високими дозами вітаміну С на реактивність кровотоку в передпліччі під час ендотоксемії у здорових людей (частина I). Протокол № 154S06VC.
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	З 20.11.2007 р. по 11.12.2008 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австрія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 36. Фактична: рандомізовані – 80; отримували лікування – 66; завершили дослідження – 36.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна ціль: Визначити, чи покращує внутрішньовенне введення вітаміну С реакцію судин (кровотік у передпліччі) на місцевий ацетилхолін після введення ендотоксину (AUEC). Вторинні цілі: Δ САТ (середній артеріальний тиск) (між початковим рівнем та перед обстеженням 3, обстеженням 11 відповідно) Δ частоти пульсу (між початковим рівнем та перед обстеженням 3, обстеженням 11 відповідно)

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
 ЗГІДНІ З ОРГІ НАЛ.М
 ДОСТОВІРІСТЬ
 ПЕРЕКЛАДАУ ЗАСВІДОЧУЮ
 КІНАУРІС Н.В.



	Δ температури тіла (між початковим рівнем та перед обстеженням 3, обстеженням 11 відповідно) Δ числа лейкоцитів (між визначенням на початковому рівні та при обстеженні 12) Фактор некрозу пухлин альфа (TNF-α), високочутливий інтерлейкін-6 (AUC між початковим рівнем та обстеженням 12) Δ високочутливого СРБ (між початковим рівнем та обстеженням 12) Аскорбат у лейкоцитах, аскорбат у плазмі крові (AUC між початковим рівнем та обстеженням 12) Δ ОФВ1 (між початковим рівнем та перед обстеженням 3, обстеженням 11 відповідно)
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження було відкритим, рандомізованим, одноцентровим дослідженням, що складалося з двох частин. Використовували рандомізований, несліпий (відкритий), одноцентровий, плацебо-контрольований, перехресний дизайн з неповним блоком.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 45 років включно на день включення до дослідження, з ІМТ 20–25 кг/м ² включно та у жінок 19–24 кг/м ² включно.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вітамін С-Інжектопас (Vitamin C-Injektapas®) 7,5 г Діюча речовина: кислота аскорбінова Інгредієнти: вода для ін'єкцій. Лікарська форма: розчин для інфузій. Дозування: 7,5 г у 50 мл. Досліджуваний препарат вводили в/в протягом 30 хвилин у вигляді титрувальної дози, після чого протягом 1,5 години вводили підтримувальну дозу. Швидкість інфузії для підтримувальної дози становила третину від швидкості введення титрувальної дози.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо Інгредієнти: натрію хлорид 0,9 % Лікарська форма: розчин для інфузій.
15. Супутня терапія	Застосування будь-яких супутніх рецептурних або безрецептурних препаратів (включаючи вітаміни та антиоксиданти) було суворо заборонено протягом усього періоду дослідження, тобто з 14 днів до початку застосування досліджуваного препарату до періоду II, виписки, за винятком пероральних контрацептивів та епізодичного застосування парацетамолу, однак лише після консультації та дозволу дослідника. Будь-які супутні препарати, що застосовувалися для лікування побічних явищ, повинні були бути чітко задокументовані.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакодинаміка: - Вимірювання кровотоку в передпліччі (тензометрична плетизмографія) для перевірки впливу досліджуваного препарату після експозиції: - Ацетилхоліном (тобто розширення судин);

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДН З ОРГІ НАЛ.М
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.



	- Норадреналіном (тобто звуження судин); - Гліцеролтринітратом (тобто незмінний контроль); • Оцінка об'єму форсованого видиху (ОФВ1) (пiкфлоуметрія) для визначення впливу експериментально iндукованої ендотеліальної дисфункції на функцію легень; • Аскорбат у плазмі крові; • Аскорбат у лейкоцитах; • TNF-α; • Інтерлейкін-6; • Молекула адгезії судинних клітин (VCAM); • Малоновий діальдегід (MDA); Оцінюються лише у випадку невідповідності даних, отриманих за вищезазначеними параметрами: • Інтерлейкін-1β; • Інтерлейкін-1α; • Моноцитарний хемотаксисний білок 1 (MCP1).															
17. Критерії оцінки безпеки	Постійне звітування про (серйозні) побічні явища, регулярні клінічні лабораторні дослідження, включаючи показники коагуляції, фізикальне обстеження, реєстрація ЕКГ у 12 відведеннях та показники життєво важливих функцій.															
18. Статистичні методи	Фармакодинаміка: Розраховували показники описової статистики (N, середнє арифметичне, стандартне відхилення (CB), медіану, мінімум і максимум, середнє геометричне та коефіцієнт варіації (KB)). Вторинні фармакодинамічні параметри (TNF-α, інтерлейкін-6, VCAM, MDA, аскорбат у лейкоцитах і плазмі крові) оцінювали залежно від лікування та за візитом, використовуючи вищезазначені показники описової статистики, а також зміни від початкового рівня. Аналіз ефективності: Зведені статистичні дані розраховували для стандартизованого кровотоку передпліччя за статтю, лікуванням та часовою точкою (N, середнє арифметичне, стандартне відхилення, середнє геометричне, геометричне стандартне відхилення та відповідні коефіцієнти варіації (KB), медіана, мінімум та максимум). Індивідуальні криві «доза-ефект» були відображені графічно. Безпека: Оцінку безпеки проводили для вибірки безпеки (ВБ). Ця оцінка включала описову статистику та переліки даних.															
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки/жінки: вік від 18 до 45 років Демографічні показники наведені у таблиці нижче. <table><tr><td colspan="3"></td><td>Вибірка учасників, дані яких відповідають умовам протоколу (N=24)</td><td>Вибірка повного аналізу (N=42)</td><td>Вибірка безпеки (N=66)</td></tr><tr><td>Стать</td><td>чоловіки</td><td>N</td><td>17</td><td>20</td><td></td></tr></table>							Вибірка учасників, дані яких відповідають умовам протоколу (N=24)	Вибірка повного аналізу (N=42)	Вибірка безпеки (N=66)	Стать	чоловіки	N	17	20	
			Вибірка учасників, дані яких відповідають умовам протоколу (N=24)	Вибірка повного аналізу (N=42)	Вибірка безпеки (N=66)											
Стать	чоловіки	N	17	20												

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



			(71 %)	(48 %)	(36 %)
	жінки	N	7 (29 %)	22 (52 %)	42 (64 %)
Вік (роки)	чоловіки	середнє арифметичне	27,5	27,5	26,8
		СВ	7,58	7,19	6,77
		діапазон	20–44	20–44	20–44
	жінки	середнє арифметичне	22,7	23,2	24,2
		СВ	2,29	2,75	3,57
		діапазон	20–27	20–31	20–34
	загалом	середнє арифметичне	26,1	25,2	25,1
		СВ	6,80	5,70	5,09
		діапазон	20–44	20–44	20–44
20. Результати ефективності	Схема дозування, яку використовували у цьому дослідженні (тобто третина швидкості інфузії фази титрування), виявилася придатною для встановлення фази підтримання концентрації вітаміну С у плазмі крові. Однак, очікувані концентрації в плазмі крові 1 ммоль/л після введення 40 мг/кг вітаміну С та 2 ммоль/л після 80 мг/кг вітаміну С не могли бути повністю досягнуті. Введені дози вітаміну С не мали впливу на маркери оксидативного стресу порівняно з плацебо. Не було виявлено жодних відмінностей щодо індукованих ЛПС рівнів TNF-α, IL-6, MCP-1 та VCAM між інфузіями вітаміну С та плацебо. Результати щодо рівня MDA важко інтерпретувати, оскільки його рівень у плазмі підвищувався після введення ЛПС-вітаміну С і залишався незмінним після введення ЛПС-плацебо. Оцінка показників кровотоку не виявила жодного впливу вітаміну С з точки зору протидії ендотоксемії. Однак валідність експериментальної моделі у деяких випадках виявилася сумнівною, а варіабельність кровотоку була високою, навіть у межах одного суб'єкта, тому здатність дослідження виявити очікувані ефекти виявилася зниженою.				
21. Результати безпеки	Загалом, у 54 суб'єктів (82 %) із групи безпеки, тобто суб'єктів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату, виникло щонайменше одне побічне явище. Жодне з них не вважалося пов'язаним із препаратом (тобто пов'язаним із вітаміном С у будь-якій дозі або плацебо). За винятком одного епізоду сильного головного болю (суб'єкт 6), всі побічні явища були легкої або помірної інтенсивності та повністю зникли до кінця дослідження. Не було жодного серйозного побічного явища. Вісім суб'єктів припинили участь у дослідженні через побічні явища під час або після періоду I дослідження. Двоє з них припинили дослідження передчасно через підвищення рівня печінкових ферментів, пов'язане з введенням ЛПС. Переважаючим симптомом під час та після лікування був головний біль, про який повідомили 74 % учасників. Введення ЛПС також				

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНІ З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРСЬКА Н.В.



	супроводжувалося ознобом (16 %), нудотою (12 %), блюванням (5 %), артралгією (5 %), грипоподібним станом (4 %), нездужанням (4 %) і кістково-м'язовим боєм (4 %). В одного пацієнта розвинувся циркуляторний колапс. Аналіз лабораторних даних показав виражене індуковане ЛПС підвищення печінкових показників у кожного пацієнта в індивідуальному порядку. Систематичних відмінностей між режимами застосування активного препарату та плацебо не було виявлено. Таким чином, дослідження не надало доказів загрози безпеці, спричиненої внутрішньовенною інфузією вітаміну С у дозі 40 або 80 мг/кг.
22. Висновок (заклучення)	Експериментальна модель була прийнятною для індукції оксидативного стресу. Була досягнута підтримувальна фаза аскорбату в плазмі крові, але цільові концентрації в плазмі крові 1 ммоль/л після дози 40 мг/кг і 2 ммоль/л після дози 80 мг/кг не були досягнуті. Оцінка показників кровотоку не виявила жодного впливу вітаміну С з точки зору протидії ендотоксемії. Внутрішньовенна інфузія 40 або 80 мг/кг вітаміну С добре переносилася. Побічні явища, які спостерігали у цьому дослідженні, здебільшого були пов'язані з введенням ЛПС кишкової палички.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Holger Michels

(підпис)

Хольгер Міхельс, доктор медицини та магістр
Директор з досліджень та розвитку
Кваліфікована особа ЄС з фармаконадзора

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



000024

Annex 30
to Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Materials Pertinent to
Medicinal Products, which are Submitted
for State Registration (Re-Registration)
and Expert Evaluation of Materials about
Introduction of Changes to the
Registration Documents during the
Validity Period of Registration Certificate
(clause 4, section IV)

Clinical Trial Report No. 2

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	Pascorbin®
2. Applicant	Pascoe pharmazeutische Präparate GmbH
3. Manufacturer	Pascoe pharmazeutische Präparate GmbH
4. Trials conducted:	☒ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product that has a well-studied medical use according to item 1 (sub-item 1.4) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Effect of systemic high dose Vitamin C therapy on forearm blood flow reactivity during endotoxaemia in healthy human subjects (Part II). Protocol No. 154S06VC
6. Clinical trial phase	I
7. Period of the clinical trial	from 14.06.2010 till 13.04.2011
8. Countries where the clinical trial was conducted	Austria
9. Number of study participants	planned: 36 actual: randomized 45
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary objective: To determine whether intravenous Vitamin C improves the vascular responsiveness (forearm blood flow) to local acetylcholine following endotoxin challenge (AUEC) Secondary objectives: Δ MAP (between baseline and Pre-Exam 3, Exam 11, respectively)

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІЄ



000025

	Δ Pulse rate (between Baseline and Pre-Exam 3, Exam 11, respectively) Δ Body temperature (between Baseline and Pre-Exam 3, Exam 11, respectively) Δ WBC (between examinations Baseline and Exam 12) TNF-α, human serum (hs) Interleukin-6 (AUC between Baseline and Exam 12) Δ hsCRP (between Baseline and Exam 12) Ascorbate in leukocytes, ascorbate in plasma (AUC between Baseline and Exam 12) Δ Forced Expiratory Volume within one second (FEV1) (between Baseline and Pre-Exam 3, Exam 11, respectively)
11. Design of the clinical trial	The study was an open-label, randomised, mono-centre study carried out in two study parts. Part II constituted a balanced incomplete cross-over design with 3 treatments and 2 periods, and with a wash-out phase of at least 10 days between period 1 and period 2.
12. Main inclusion criteria	Healthy male subjects, 18 to 45 years of age (extremes included) at the day of inclusion, with a BMI of 20 – 25 kg/m² (extremes included).
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Vitamin C–Injektapas® 7.5g Active ingredient Ascorbic acid Ingredients: Water for injection Dosage form Solution for infusion Strength: 7.5 g in 50 ml The study medication was administered as a single dose iv. over 30 min as titration dose followed by a maintenance dose over 1.5 hours. Infusion rate for maintenance was one third of the titration dose rate.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Placebo Ingredients: NaCl 0.9% Dosage form: Solution for infusion
15. Concomitant therapy	The use of any concomitant prescription or non-prescription medication (including vitamins and antioxidants) was strictly forbidden for the whole trial period, i.e. from 14 days prior to the administration of trial medication until Period II, discharge, except for oral contraceptives and the sporadic use of paracetamol, however only after consulting and approval by the investigator.
16. Efficacy evaluation criteria	Pharmacodynamics: Forearm blood flow (rFBF Strain Gauges Plethysmography) measurements Lung function (FEV1) Ascorbate in plasma

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНАУРІС



000026

	Ascorbate in leukocytes TNF- α (tumour necrosis factor) Interleukin-6 IL-1 receptor antagonist (as per technical letter dated 15 Feb 2010) MDA (malondialdehyde) In case of inconsistencies of the data obtained for the above mentioned parameters: Interleukin-1 β Interleukin-1 α Monocyte chemo-attractant Protein 1 (MCP1)																																	
17. Safety evaluation criteria	Continuous (serious) adverse event ([S]AE) reporting, routine clinical laboratory including coagulation parameters, physical examination, 12- lead ECG recording and vital signs.																																	
18. Statistical methods	Pharmacodynamics: Exploratory statistical evaluation of pharmacodynamic parameters was based on the full analysis sample (FAS). For these variables summary statistics were calculated by treatment arm and time-point (N, arithmetic mean, standard deviation, median, minimum and maximum, geometric mean and coefficient of variation [CV]). Efficacy analysis: Confirmatory statistical evaluation of right forearm blood flow (rFBF) was based on the per protocol sample (PPS). Summary statistics were calculated for the standardised forearm blood flow (rFBF), treatment and time-point (N, arithmetic mean, standard deviation, median, minimum and maximum, geometric mean and coefficient of variation (CV)). Safety: The safety evaluation was performed for the safety sample (SS) and included descriptive statistics and data listings.																																	
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Male, 18 to 45 years of age Demographic characteristics are presented in table below. <table><tr><th colspan="3"></th><th>Per protocol sample (N=36)</th><th>Full analysis sample (N=44)</th><th>Safety sample (N=45)</th></tr><tr><td>Gender</td><td>male</td><td>n (%)</td><td>36 (100)</td><td>44 (100)</td><td>45 (100)</td></tr><tr><td rowspan="4">Ethnic origin</td><td>Caucasian</td><td>n (%)</td><td>32 (89)</td><td>39 (89)</td><td>40 (89)</td></tr><tr><td>Hispanic</td><td>n (%)</td><td>1 (3)</td><td>1 (2)</td><td>1 (2)</td></tr><tr><td>South American</td><td>n (%)</td><td>1 (3)</td><td>1 (2)</td><td>1 (2)</td></tr><tr><td>Columbian</td><td>n (%)</td><td>1 (3)</td><td>1 (2)</td><td>1 (2)</td></tr></table>				Per protocol sample (N=36)	Full analysis sample (N=44)	Safety sample (N=45)	Gender	male	n (%)	36 (100)	44 (100)	45 (100)	Ethnic origin	Caucasian	n (%)	32 (89)	39 (89)	40 (89)	Hispanic	n (%)	1 (3)	1 (2)	1 (2)	South American	n (%)	1 (3)	1 (2)	1 (2)	Columbian	n (%)	1 (3)	1 (2)	1 (2)
			Per protocol sample (N=36)	Full analysis sample (N=44)	Safety sample (N=45)																													
Gender	male	n (%)	36 (100)	44 (100)	45 (100)																													
Ethnic origin	Caucasian	n (%)	32 (89)	39 (89)	40 (89)																													
	Hispanic	n (%)	1 (3)	1 (2)	1 (2)																													
	South American	n (%)	1 (3)	1 (2)	1 (2)																													
	Columbian	n (%)	1 (3)	1 (2)	1 (2)																													

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІЄ



000027

	Latino	n (%)	1 (3)	1 (2)	1 (2)
Age [years]		arithmetic mean	27.1	26.9	26.9
		SD	5.90	5.54	5.48
		range	19–43	19–43	19–43
20. Efficacy results	The dosing scheme used in this study appeared to be appropriate to establish maintenance ascorbate plasma levels of ≥ 3 mmol/L after 160 mg/kg Vitamin C and ≥ 4.5 mmol/L after 240 mg/kg Vitamin C. The anticipated plasma concentrations were reached after Vitamin C 160 mg/kg as well as after Vitamin C 240 mg/kg. Exploratory analysis of forearm blood provided evidence for a beneficial effect of Vitamin C in terms of counteracting reduced blood flow during endotoxemia. The experimental model with ACh 25, 50 and 100 nmol/min provided the anticipated effects after the ACh 50 and 100 nmol/min dose. Both Vitamin C doses applied (160 and 240 mg/kg) were superior to placebo in a descriptive sense. Statistical evidence for an improvement was obtained for the 160 mg/kg dose, which even overcompensated for the effects of <i>E. coli</i> LPS after ACh 100 nmol/min ($p=0.045$). In the other settings with ACh 50 and 100 nmol/min Vitamin C compensated 79 to 85% of the LPS effects. All rFBF assessments were associated with high variability. Vitamin C at doses of 160 and 240 mg/kg did not affect the inflammation markers TNF-α, IL-6 and MCP-1 as evidenced by the comparison to placebo. IL-1 receptor antagonist as a response to the inflammatory process was seen in higher concentrations after Vitamin C than after placebo. MDA levels as a marker for oxidative stress increased between baseline and Exam 8 after <i>E. coli</i> LPS-Vitamin C while no change from baseline was observed after <i>E. coli</i> LPS-placebo. Lung function (FEV1) did not relevantly differ between Vitamin C and placebo.				
21. Safety results	During the course of the study 27 subjects received placebo, 25 subjects Vitamin C 160 mg/kg and 28 subjects Vitamin C 240 mg/kg. Overall, 44 of 45 subjects (98%) experienced 124 adverse events. All adverse events were of mild to moderate intensity, no event was severe and no event was serious. Overall, no systematic differences were apparent between active drug and placebo regimens. Thus, the study provided no evidence for a safety hazard induced by intravenous infusion of 160 or 240 mg/kg Vitamin C. Vital signs (blood pressure, heart rate and body temperature) showed similar courses after Vitamin C and placebo. Heart rate increased between baseline and Pre-				

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

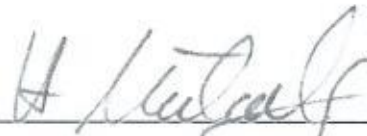
Н.В.КІНАУРІС



000028

	Exam3 i.e. after <i>E. coli</i> LPS and before Vitamin C and placebo infusion. Thereafter, mean heart rate remained stable. Mean blood pressure (MAP) slightly decreased after LPS administration and remained stable thereafter. Body temperature increased by about 1°Celsius after LPS administration.
22. Conclusion	The experimental model was appropriate to induce inflammatory and oxidative stress. Target plasma concentrations of ascorbate (≥ 3 mmol/l after 160 mg/kg and ≥ 4.5 mmol/l after 240 mg/kg Vitamin C) were reached. Vitamin C at doses of 160 mg/kg and 240 mg/kg almost counteracted <i>E. coli</i> LPS induced vascular endothelial hyporesponsiveness after 100 nmol/min ACh. No difference between Vitamin C doses was apparent. Intravenous infusion of 160 and 240 mg/kg Vitamin C was well tolerated. Adverse events observed in this study were mostly attributable to <i>E. coli</i> LPS administration.

Applicant (Marketing
Authorization Holder)


 Holger Michels, MD & MSc
 Director of Research & Development
 EU-Qualified Person for Pharmacovigilance

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНАУРІС



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)	ПАСКОРБІН
2. Заявник	Паско фармацевтичне Препарате ГмбХ
3. Виробник	Паско фармацевтичне Препарате ГмбХ
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб із добре вивченим медичним застосуванням згідно пункту 1 (підпункту 1.4) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Вплив системної терапії високими дозами вітаміну С на реактивність кровотоку в передпліччі під час ендотоксемії у здорових людей (частина II). Протокол № 154S06VC.
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	З 14.06.2010 р. по 13.04.2011 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Австрія
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 36. Фактична: рандомізовані – 45
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Первинна ціль: Визначити, чи покращує внутрішньовенне введення вітаміну С реакцію судин (кровотік у передпліччі) на місцевий ацетилхолін після введення ендотоксину (AUEC). Вторинні цілі: Δ САТ (середній артеріальний тиск) (між початковим рівнем та перед обстеженням 3, обстеженням II відповідно) Δ частоти пульсу (між початковим рівнем та перед обстеженням 3, обстеженням II відповідно) Δ температури тіла (між початковим рівнем та перед обстеженням 3, обстеженням II відповідно)

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДН З ОРГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДАЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.



	Δ числа лейкоцитів (між визначенням на початковому рівні та при обстеженні 12) Фактор некрозу пухлин альфа (TNF-α), високочутливий інтерлейкін-6 (AUC між початковим рівнем та обстеженням 12) Δ високочутливого СРБ (між початковим рівнем та обстеженням 12) Аскорбат у лейкоцитах, аскорбат у плазмі крові (AUC між початковим рівнем та обстеженням 12) Δ ОФВ1 (між початковим рівнем та перед обстеженням 3, обстеженням 11 відповідно)
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження було відкритим, рандомізованим, одноцентровим дослідженням, що складалося з двох частин. Частина II мала збалансований неповний перехресний дизайн з 3 методами лікування та 2 періодами, з фазою вимивання щонайменше 10 днів між періодом 1 та періодом 2.
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 45 років включно на день включення до дослідження, з ІМТ 20–25 кг/м ² включно.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Вітамін С-Інжектопас (Vitamin C-Injektapas[®]) 7,5 г. Діюча речовина: кислота аскорбінова. Інгредієнти: вода для ін'єкцій. Лікарська форма: розчин для інфузій. Дозування: 7,5 г у 50 мл. Досліджуваний препарат вводили одноразово в/в протягом 30 хвилин у вигляді титрувальної дози, після чого протягом 1,5 години вводили підтримувальну дозу. Швидкість інфузії для підтримувальної дози становила третину від швидкості введення титрувальної дози.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Плацебо Інгредієнти: натрію хлорид 0,9 %. Лікарська форма: розчин для інфузій.
15. Супутня терапія	Застосування будь-яких супутніх рецептурних або безрецептурних препаратів (включаючи вітаміни та антиоксиданти) було суворо заборонено протягом усього періоду дослідження, тобто з 14 днів до початку прийому досліджуваного препарату до періоду II, виписки, за винятком пероральних контрацептивів та епізодичного застосування парацетамолу, однак лише після консультації та дозволу дослідника.
16. Критерії оцінки ефективності	Фармакодинаміка: Вимірювання кровотоку в передпліччі (тензометрична плетизмографія) Оцінка легеневої функції (об'єм форсованого видиху (ОФВ1)) Аскорбат у плазмі крові Аскорбат у лейкоцитах TNF-α (фактор некрозу пухлин) Інтерлейкін-6 Антагоніст рецептора IL-1 (згідно з технічним листом від 15 лютого 2010 р.) Малоновий діальдегід (MDA)

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДН З ОРГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.



	Оцінюються лише у випадку невідповідності даних, отриманих за вищезазначеними параметрами: Інтерлейкін-1β Інтерлейкін-1α Моноцитарний хемотаксисний білок 1 (MCP1)				
17. Критерії оцінки безпеки	Постійне звітування про (серйозні) побічні явища, регулярні клінічні лабораторні дослідження, включаючи показники коагуляції, фізикальне обстеження, реєстрація ЕКГ у 12 відведеннях та показники життєво важливих функцій.				
18. Статистичні методи	Фармакодинаміка: Пошукову статистичну оцінку фармакодинамічних параметрів проводили на основі вибірки повного аналізу. Для цих змінних були розраховані зведені статистичні дані за групами лікування та часовими точками (N, середнє арифметичне, стандартне відхилення, медіана, мінімум і максимум, середнє геометричне та коефіцієнт варіації (KB)). Аналіз ефективності: Підтверджувальна статистична оцінка кровотоку в правому передпліччі базувалася на вибірці учасників, дані яких відповідали умовам протоколу. Зведені статистичні дані розраховували для стандартизованого кровотоку в передпліччі, лікування та часової точки (N, середнє арифметичне, стандартне відхилення, середнє геометричне та коефіцієнт варіації (KB)). Безпека: Оцінку безпеки проводили для вибірки безпеки (BB). Ця оцінка включала описову статистику та переліки даних.				
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки: вік від 18 до 45 років Демографічні показники наведені у таблиці нижче.				
			Вибірка учасників, дані яких відповідають умовам протоколу (N=36)	Вибірка повного аналізу (N=44)	Вибірка безпеки (N=45)
	Стать	Чоловіки	n (%)	36 (100)	44 (100)
	Етнічна належність	Європеїди	n (%)	32 (89)	39 (89)
		Іспаномовні	n (%)	1 (3)	1 (2)
		Південно-американці	n (%)	1 (3)	1 (2)
		Колумбійці	n (%)	1 (3)	1 (2)
		Латино-американці	n (%)	1 (3)	1 (2)

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДН З ОРГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.



	Вік (роки)	середнє арифметичне	27,1	26,9	26,9
		СВ	5,90	5,54	5,48
		діапазон	19–43	19–43	19–43
20. Результати ефективності	Схема дозування, яку використовували у цьому дослідженні, виявилася придатною для підтримання рівнів вітаміну С у плазмі крові ≥ 3 ммоль/л після введення вітаміну С у дозі 160 мг/кг та $\geq 4,5$ ммоль/л після введення вітаміну С у дозі 240 мг/кг. Очікувані концентрації в плазмі крові були досягнуті після введення вітаміну С у дозі 160 мг/кг, а також 240 мг/кг. Пошуковий аналіз кровотоку передпліччя надав докази сприятливого впливу вітаміну С з точки зору протидії зниженому кровотоку при ендотоксемії. Експериментальна модель з АХ (ацетилхолін) 25, 50 і 100 нмоль/хв забезпечила очікувані ефекти після застосування доз АХ 50 і 100 нмоль/хв. Обидві застосовані дози вітаміну С (160 і 240 мг/кг) перевершували плацебо в описовому сенсі. Статистичні докази покращення були отримані для дози 160 мг/кг, яка навіть компенсувала вплив ЛПС кишкової палички після застосування АХ у дозі 100 нмоль/хв ($p=0,045$). В інших умовах з АХ 50 і 100 нмоль/хв вітамін С компенсував від 79 до 85 % ефектів ЛПС. Всі оцінки кровотоку в передпліччі були пов'язані з високою варіабельністю. Вітамін С у дозах 160 та 240 мг/кг не впливав на маркери запалення TNF-α, IL-6 та MCP-1, про що свідчить порівняння з плацебо. Антагоніст рецепторів IL-1 як відповідь на запальний процес спостерігався у вищих концентраціях після застосування вітаміну С, ніж після плацебо. Рівень MDA, як маркер оксидативного стресу, збільшився між початковим етапом та обстеженням 8 після застосування ЛПС <i>E. coli</i>–вітаміну С, тоді як після застосування ЛПС <i>E. coli</i>–плацебо не спостерігали жодних змін порівняно з початковим етапом. Функція легень (ОФВ1) достовірно не відрізнялася між вітаміном С та плацебо.				
21. Результати безпеки	Під час дослідження 27 осіб отримували плацебо, 25 осіб – вітамін С 160 мг/кг і 28 осіб – вітамін С 240 мг/кг. Загалом, у 44 із 45 учасників (98 %) виникли 124 побічні явища. Усі побічні явища були легкого та помірного ступеня тяжкості, жодне з них не було тяжким і жодне не було серйозним. Загалом, не було виявлено жодних систематичних відмінностей між схемами лікування активним препаратом та плацебо. Таким чином, дослідження не надало жодних доказів загрози безпеці, спричиненої внутрішньовенною інфузією вітаміну С у дозі 160 або 240 мг/кг. Показники життєво важливих функцій (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень і температура тіла) мали подібну динаміку після введення вітаміну С і плацебо. Частота серцевих скорочень зростала між початковим етапом та обстеженням 3, тобто після введення ЛПС <i>E. coli</i> та до інфузії вітаміну С і плацебо. Після цього середня частота серцевих скорочень залишалася стабільною. Середній артеріальний тиск також не				

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДН З ОРГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.



	знизився після введення ЛПС і надалі залишався стабільним. Температура тіла підвищувалася приблизно на 1°C після введення ЛПС.
22. Висновок (заклучення)	Експериментальна модель була прийнятною для індукції запального та оксидативного стресу. Були досягнуті цільові концентрації аскорбату в плазмі крові (≥ 3 ммоль/л після 160 мг/кг і $\geq 4,5$ ммоль/л після 240 мг/кг вітаміну С). Вітамін С у дозах 160 мг/кг та 240 мг/кг майже протидівав індукованій ЛПС кишкової палички гіпореактивності ендотелію судин після 100 нмоль/хв АХ. Різниці між дозами вітаміну С не було виявлено. Внутрішньовенна інфузія вітаміну С у дозі 160 та 240 мг/кг добре переносилася. Небажані явища, які спостерігали у цьому дослідженні, здебільшого були пов'язані з введенням ЛПС кишкової палички.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Holger Michels

(підпис)

Хольгер Міхельс, доктор медицини та магістр
Директор з досліджень та розвитку
Кваліфікована особа ЄС з фармаконагляду

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



000032

Annex 30
to Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Materials Pertinent to
Medicinal Products, which are Submitted
for State Registration (Re-Registration)
and Expert Evaluation of Materials about
Introduction of Changes to the
Registration Documents during the
Validity Period of Registration Certificate
(clause 4, section IV)

Clinical Trial Report No. 3

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	Pascorbin®
2. Applicant	Pascoe pharmazeutische Präparate GmbH
3. Manufacturer	Pascoe pharmazeutische Präparate GmbH
4. Trials conducted:	x yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product that has a well-studied medical use according to item 1 (sub-item 1.4) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Placebo-controlled, double-blind, randomised, single centre study to determine the efficacy of infusion therapy with Vitamin C-Injektapas® in aortocoronary bypass surgery Protocol Pascoe 117/1998
6. Clinical trial phase	Phase IV
7. Period of the clinical trial	from 02.1999 till 12.1999
8. Countries where the clinical trial was conducted	Bad Krozingen, Germany
9. Number of study participants	planned: 36 actual: 36
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To assess the benefit of high-dose vitamin C infusion during coronary artery bypass grafting (CABG) on post-operative myocardial status, peri- and post-operatively using selected parameters

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНАУРІС



000033

11. Design of the clinical trial	Placebo-controlled, double-blind, randomised, single centre study
12. Main inclusion criteria	Patients undergoing elective bypass surgery (no emergency operations), age between 30 and 75 years
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	7.5 g or 750 mg Vitamin C-Injektapas® or placebo as bolus on the day of surgery between 7.00 and 10.00 hr 22.5 g or 2250 mg or placebo as continuous infusion from the start of the operation for a period of 24 hours.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Placebo solution consisted of a solution of isotonic saline coloured with riboflavin, without active ingredient.
15. Concomitant therapy	None
16. Efficacy evaluation criteria	Primary outcome measures Ascorbic acid and dehydroascorbic acid levels in plasma Secondary outcome measures Antioxidative capacity in plasma, malondialdehyde in plasma, cardiac enzyme status: CK, CK-MB, LDH, GOT, platelets, blood pressure, heart rate, heart index, incidence of reperfusion arrhythmias, spontaneous defibrillation after aortic declamping, ST-segment changes, mortality Additional parameters Blood count, ESR, creatinine, urea, blood glucose, GammaGT, Quick, PTT, cholesterol, triglycerides, HDL, LDL and creatinine clearance
17. Safety evaluation criteria	Changes in safety parameters compared to reference range of normal values.
18. Statistical methods	Rank trend test according to Jonckheere-Terpstra Test, $p < 0,001$ Chi ² -Test, $p < 0,03$ (Fisher-Yates-test) Mann-Whitney-U-Test Rank analysis of variance from Kruskal-Wallis (H-Test) Kruskal-Wallis nonparametric one-way Analysis of Variance (ANOVA)
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Male/female, age between 30 and 75 years. The three treatment groups were homogeneous in respect of the parameters of sex, height, weight, age and number of affected vessels.
20. Efficacy results	From the start of surgery onwards, levels in the groups given vitamin C showed a significant trend to increase in a dose-dependent manner i.e. levels at each measuring point (surgery - 3 days post-op.) were always highest with the higher dose (Rank trend test according to Jonckheere-Terpstra, $p < 0.001\%$). Vitamin C levels in patients of the

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНАУРІС



000034

	placebo group were indicative of deficiency from the start of the operation onwards and by the 3rd post-operative day, had fallen to an average of 4.6 mg/l. Results of the clinical course were also indicative of the efficacy of the high dose treatment. For example, CK-MB (cardiac enzyme status) showed a dose-related trend at 60 min. after the start of extracorporeal circulation and 30 min. after aortic declamping. This correlated with the significant trend in ST-segment changes, which were least in the high vitamin C group. Significant treatment-related differences were also found in terms of platelets. It was noticeable that in the high dose treatment group, platelets did not fall beneath the normal range.
21. Safety results	There were no changes in the additional and safety parameters. Without exception, tolerability was rated as "good" and no side-effects have been documented.
22. Conclusion	The results confirm that oxidative stress is a vital factor in ischemia-reperfusion injury in CABG and demonstrate that perioperative infusion of vitamin C, at novel high doses, in CABG appears to be cardioprotective.

Applicant (Marketing
Authorization Holder)


 Holger Michels, MD & MSc
 Director of Research & Development
 EU-Qualified Person for Pharmacovigilance

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
 Н.В.КІНДУРІС



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)	ПАСКОРБІН
2. Заявник	Паско фармацевтичне Препарате ГмбХ
3. Виробник	Паско фармацевтичне Препарате ГмбХ
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб із добре вивченим медичним застосуванням згідно пункту 1 (підпункту 1.4) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Плацебо-контрольоване, подвійно сліпе, рандомізоване, одноцентрове дослідження для визначення ефективності інфузійної терапії препаратом Вітамін С-Інжектопас (Vitamin C-Injektapas®) при аортокоронарному шунтуванні. Протокол № Pascoe 117/1998
6. Фаза клінічного випробування	Фаза IV
7. Період проведення клінічного випробування	З лютого 1999 р. по грудень 2011 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Бад-Кроцінген, Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 36. Фактична: 36
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Оцінити користь інфузії високих доз вітаміну С під час аортокоронарного шунтування (АКШ) на післяопераційний стан міокарда, пери- та післяопераційний період за обраними параметрами.
11. Дизайн клінічного випробування	Плацебо-контрольоване, подвійно сліпе, рандомізоване, одноцентрове дослідження.
12. Основні критерії включення	Пацієнти, яким виконується планове шунтування (без екстрених оперативних втручань), віком від 30 до 75 років.

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНІ З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.



13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	7,5 г або 750 мг препарату Вітамін С-Інжектопас або плацебо болюсно в день оперативного втручання між 7 та 10 годинами. 22,5 г або 2250 мг або плацебо шляхом безперервної інфузії від початку оперативного втручання протягом 24 годин.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Розчин плацебо представляв собою ізотонічний розчин натрію хлориду, забарвлений рибофлавіном, без діючої речовини.
15. Супутня терапія	Не було.
16. Критерії оцінки ефективності	Основні показники Рівні аскорбінової кислоти та дегідроаскорбінової кислоти у плазмі крові. Вторинні показники Антиоксидантна здатність плазми крові, малоновий діальдегід у плазмі крові, ферментний статус серця: КФК, КФК-МВ, ЛДГ, АСТ, тромбоцити, артеріальний тиск, ЧСС, серцевий індекс, частота реперфузійних аритмій, спонтанна дефібриляція після припинення перетискання аорти, зміни сегмента ST, смертність Додаткові параметри Загальний аналіз крові, ШОЕ, креатинін, сечовина, глюкоза крові, ГГТ, протомбіновий час за Квіком, холестерин, тригліцериди, ЛПВЩ, ЛПНЩ та кліренс креатиніну.
17. Критерії оцінки безпеки	Зміни параметрів безпеки порівняно з референтним діапазоном нормальних значень.
18. Статистичні методи	Тест ранової тенденції за критерієм Йонкхсера-Терпстра, $p < 0,001$ Критерій хі-квадрат, $p < 0,03$ (тест Фішера-Йейтса) U-критерій Манна-Уїтні Ранговий дисперсійний аналіз Крускала-Уолліса (H-тест) Непараметричний односторонній дисперсійний аналіз Крускала-Уолліса (ANOVA)
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки/жінки: вік від 30 до 75 років Три групи лікування були збалансованими за параметрами статі, зросту, маси тіла, віку та кількості уражених судин.
20. Результати ефективності	Від початку хірургічного втручання рівні у групах, які отримували вітамін С, демонстрували значну тенденцію до підвищення залежно від дози, тобто рівні у кожній точці вимірювання (хірургічне втручання – 3 дні після операції) завжди були найвищими при вищій дозі (тест ранової тенденції за критерієм Йонкхсера-Терпстра, $p < 0,001\%$). Рівень вітаміну С у пацієнтів групи плацебо свідчив про дефіцит – від початку оперативного втручання та до 3-го післяопераційного дня зниження у середньому до 4,6 мг/л. Результати клінічного перебігу також свідчили про ефективність лікування високими дозами. Наприклад, КФК-МВ (статус серцевого ферменту) продемонстрував дозозалежну тенденцію через 60 хв. після початку екстракорпорального кровообігу та 30 хв. після припинення перетискання аорти. Це корелювало зі значною тенденцією до змін сегмента ST, які були найменшими у групі високої дози вітаміну С.

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДН З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.



	Значні відмінності, пов'язані з лікуванням, також були виявлені щодо тромбоцитів. Було помітно, що у групі лікування високою дозою число тромбоцитів не опускалося нижче норми.
21. Результати безпеки	Не було жодних змін у додаткових параметрах та параметрах безпеки. У всіх без винятку пацієнтів переносимість оцінили як «добру», та не задокументували жодних побічних ефектів.
22. Висновок (заклучення)	Результати підтверджують, що окислювальний стрес є життєво важливим фактором ішемічно-реперфузійного ушкодження при АКШ, та демонструють, що періопераційна інфузія вітаміну С у нових високих дозах при АКШ має кардіопротекторний ефект.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Holger Michels

(підпис)

Хольгер Міхельс, доктор медицини та магістр
Директор з досліджень та розвитку
Кваліфікована особа ЄС з фармаконагляду

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДН З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.



000038

Annex 30
to Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Materials Pertinent to
Medicinal Products, which are Submitted
for State Registration (Re-Registration)
and Expert Evaluation of Materials about
Introduction of Changes to the
Registration Documents during the
Validity Period of Registration Certificate
(clause 4, section IV)

Clinical Trial Report No. 4

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	Pascorbin®
2. Applicant	Pascoe pharmazeutische Präparate GmbH
3. Manufacturer	Pascoe pharmazeutische Präparate GmbH
4. Trials conducted:	☒ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product that has a well-studied medical use according to item 1 (sub-item 1.4) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Open pilot study to measure pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters under infusion therapy with Vitamin C-Injektapas® 7.5 g in surgery to the aorta (implantation of Y- and tube prostheses). Protocol No. Pascoe 119/1999
6. Clinical trial phase	IV
7. Period of the clinical trial	from 14.04.2000 till 30.05.2001
8. Countries where the clinical trial was conducted	Seesen, Germany
9. Number of study participants	planned: 30 actual: 29
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	The aim of this clinical study was to document pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters and to observe the clinical course during and after operations to the aorta in patients with arterial occlusive disease

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНАУРІС



000039

	AOD) and/or an aneurysm (ANEU) under infusion therapy with treatment with Vitamin C-Injektapas® 7.5 g.
11. Design of the clinical trial	Open single centre pilot study
12. Main inclusion criteria	Male and female patients aged between 18 and 80 years with the diagnosis arterial occlusive disease and/or an aneurysm (ANEU) who need for elective surgery (no emergency operations) on the aorta (Y- or tube prostheses)
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Patients of the drug group received 9-10 infusions with Vitamin C-Injektapas® 7.5 g in a period of 4 days. Group 1: 10 patients with arterial occlusive disease given vitamin C treatment. Group 2: 10 patients with an aneurysm given vitamin C treatment. Group 3: 10 patients with arterial occlusive disease and/or aneurysm not given vitamin C treatment.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	None
15. Concomitant therapy	None
16. Efficacy evaluation criteria	Primary outcome measures Ascorbic acid content in plasma, antioxidative capacity in plasma, malondialdehyde in plasma Secondary outcome measures Cardiac and skeletal muscle enzymes, (total creatine phosphokinase (CK), creatine phosphokinase-MB (CK-MB)), clotting parameters (fibrin monomer complex, Quick (TPT), partial thromboplastin time (PTT), fibrinogen, antithrombin III (AT III)), blood gas analysis (blood pH (pH), partial pressure of oxygen (pO ₂), of carbon dioxide (pCO ₂), standard bicarbonate (SB), base excess (BE), lactate), liver enzymes (cholinesterase (ChE), γ -glutamyl transferase (γ -GT), glutamic oxaloacetic transaminase (GOT), glutamic pyruvic transaminase (GPT), lactate dehydrogenase (LDH)), blood picture (haemoglobin, hematocrit, leucocytes, platelets, C-reactive protein (CRP)), substances excreted in the urine (creatinine, urea, protein (total)), other (insulin, lipase, blood glucose, electrolytes (Na, K, Ca, Cl)).
17. Safety evaluation criteria	Investigation of tolerance and adverse effects.
18. Statistical methods	Wilcoxon rank sum test; p value < 0.001

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНАУРІС



000040

19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Male and female patients aged between 18 and 80 years. The two treatment groups were homogeneous in relation to the demographic data. In both the active treatment and control groups, the number of men was higher than that of women (16 and 8 vs. 3 and 2, respectively). The age distribution showed a peak of 52.6% in the vitamin C group among the 60 to 70 year olds, whilst the remaining patients were equally distributed between the other age groups. 60% of patients in the control group were aged 60 to 70 years.
20. Efficacy results	Efficacy results Vitamin C-Injektapas® 7.5 g proved to be effective in patients undergoing operations on the abdominal aorta. The two treatment groups were homogeneous in terms of demographic data. The average content of ascorbic acid in the patients in the control group fell slightly during the course of surgery and was indicative of deficiency. Values for antioxidative capacity in the active treatment group were significantly higher than in the control group at some of the measuring times. Significantly higher values could be achieved by the vitamin C therapy especially during the phase of declamping. The reduction in glucose levels during the operative phase in the active treatment group was significantly more marked. Platelet curves showed a similar curve in both groups. The smaller amounts of transfusion required in the active treatment group than in the control group (10.84 versus 12.7 blood units) is insufficient, in the context of the floating volumes, to explain this behaviour of glucose. By a process of elimination, only the presence of the high levels of ascorbic acid is left to explain the behaviour of glucose in blood: high levels of vitamin C enable a better uptake of glucose into the tissues. The time, patients remained at intensive care unit (IUC), deserves special attention. The average time (1–2 days or > 2 days) spent in intensive care unit (ICU) by patients in the vitamin C group was shorter and the difference between the two treatment groups (vitamin C vs. control) was statistically significant (Fisher's exact test: p value = 0.0209).

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

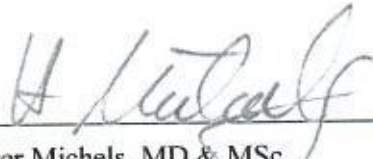
Н.В.КІНАУРІС



000041

21. Safety results	The investigator certified that Vitamin C-Injektapas® 7.5 g was well tolerated in all patients and had no negative effects on cardiocirculatory, pulmonary or acid – base relationships. A total of 22 adverse events occurred in 16 patients, but none were related to the study medication.
22. Conclusion	The investigator certified that Vitamin C-Injektapas® 7.5 g had a good influence on the clinical course in all patients.

Applicant (Marketing
Authorization Holder)


Holger Michels, MD & MSc
Director of Research & Development
EU-Qualified Person for Pharmacovigilance

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІС



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)	ПАСКОРБІН
2. Заявник	Паско фармацевтичне Препарате ГмбХ
3. Виробник	Паско фармацевтичне Препарате ГмбХ
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб із добре вивченим медичним застосуванням згідно пункту 1 (підпункту 1.4) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите пілотне дослідження для вимірювання фармакокінетичних та фармакодинамічних параметрів під час інфузійної терапії препаратом Вітамін С-Інжектопас (Vitamin C-Injektopas®) 7,5 г при хірургічних втручаннях на аорті (імплантація Y-подібні та трубчастих протезів). Протокол № Pascoe 119/1999
6. Фаза клінічного випробування	IV
7. Період проведення клінічного випробування	З 14 квітня 2000 р. по 30 травня 2001 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Зезен, Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 30. Фактична: 29
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього клінічного дослідження було документування фармакокінетичних і фармакодинамічних параметрів та спостереження за клінічним перебігом під час і після операцій на аорті у пацієнтів з оклюзійною хворобою артерій та/або аневризмою під час інфузійної терапії препаратом Вітамін С-Інжектопас 7,5 г.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите одноцентрове пілотне дослідження.

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНІ З ОРГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.



12. Основні критерії включення	Пацієнти чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 80 років із діагнозом оклюзійна хвороба артерій та/або аневризми, які потребують планового хірургічного втручання (без екстрених операцій) на аорті (Y-подібні або трубчасті протези)
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Пацієнти групи препарату отримували 9–10 інфузій препарату Вітамін С-Інжектопас 7,5 г протягом 4 днів. Група 1: 10 пацієнтів з оклюзійною хворобою артерій, які отримували лікування вітаміном С. Група 2: 10 пацієнтів з аневризмою, які отримували лікування вітаміном С. Група 3: 10 пацієнтів з оклюзійною хворобою артерій та/або аневризмою, які не отримували лікування вітаміном С.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не було.
15. Супутня терапія	Не було.
16. Критерії оцінки ефективності	Первинні показники Вміст аскорбінової кислоти у плазмі крові, антиоксидантна здатність плазми крові, малоновий діальдегід у плазмі крові. Вторинні показники Ферменти серця та скелетних м'язів (загальна креатинфосфокіназа (КФК), креатинфосфокіназа-МВ (КФК-МВ)), показники згортання крові (фібрин-мономерний комплекс, протомбіновий час за Квіком, парціальний тромбoplastинний час (ПТЧ), фібриноген, антитромбін III (АТ III)), аналіз газів крові (рН крові (рН), парціальний тиск кисню (рО ₂), вуглекислого газу (рСО ₂), стандартний бікарбонат (SB), надлишок основ (BE), лактат), печінкові ферменти (холінестераза (ХЕ), гама-глутамілтрансфераза (ГГТ), аспартат-амінотрансфераза (АСТ), аланін-амінотрансфераза (АЛТ), лактатдегідрогеназа (ЛДГ)), картина крові (гемоглобін, гематокрит, лейкоцити, тромбоцити, С-реактивний білок (СРБ)), речовини, що виводяться із сечею (креатинін, сечовина, білок (загальний)), інші (інсулін, ліпаза, глюкоза крові, електроліти (Na, K, Ca, Cl)).
17. Критерії оцінки безпеки	Дослідження переносимості та побічних ефектів.
18. Статистичні методи	Критерій суми рангів Вілкоксона; значення $p < 0,001$.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Пацієнти чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 80 років. Обидві групи лікування були однорідними за демографічними даними. Як у групі активного лікування, так і у контрольній групі кількість чоловіків перевищувала кількість жінок (16 і 8 проти 3 і 2 відповідно). Віковий розподіл показав пік 52,6 % у групі вітаміну С серед осіб віком від 60 до 70 років, тоді як решта пацієнтів були рівномірно розподілені між іншими віковими групами. 60 % пацієнтів контрольної групи були віком від 60 до 70 років.
20. Результати ефективності	Результати ефективності

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



	Препарат Вітамін С-Інжектопас 7,5 г виявився ефективним у пацієнтів, які перенесли операції на черевній аорті. Обидві групи лікування були однорідними за демографічними даними. Середній вміст аскорбінової кислоти у пацієнтів контрольної групи дещо знижувався під час операції та свідчив про її дефіцит. Показники антиоксидантної здатності у групі активного лікування були значно вищими, ніж у контрольній групі у деякі моменти вимірювання. Значно вищих показників можна було досягти завдяки терапії вітаміном С, особливо під час фази припинення перетискання судини. Зниження рівня глюкози під час оперативного втручання у групі активного лікування було значно помітнішим. Тромбоцитарні криві мали схожий характер у обох групах. Менші об'єми переливання крові, необхідні у групі активного лікування, ніж у контрольній групі (10,84 проти 12,7 доз крові), є недостатніми, в контексті плаваючих об'ємів, щоб пояснити таку поведінку глюкози. Методом виключення для пояснення поведінки глюкози в крові залишається лише наявність високого рівня аскорбінової кислоти: високий рівень вітаміну С сприяє кращому засвоєнню глюкози тканинами. Особливої уваги заслуговує час перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). Середній час (1–2 дні або > 2 днів), проведений у ВІТ пацієнтами групи вітаміну С, був коротшим, а різниця між двома групами лікування (вітамін С проти контролю) була статистично значущою (точний критерій Фішера: $p = 0,0209$).
21. Результати безпеки	Дослідник засвідчив, що препарат Вітамін С-Інжектопас 7,5 г добре переносився всіма пацієнтами та не мав негативного впливу на серцево-судинну, легеневу системи або кислотно-лужний баланс. Загалом 22 побічні явища виникли у 16 пацієнтів, але жодне з них не було пов'язане із застосуванням досліджуваного препарату.
22. Висновок (заключення)	Дослідник засвідчив, що препарат Вітамін С-Інжектопас 7,5 г добре вплинув на клінічний перебіг у всіх пацієнтів.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Holger Michels

(підпис)

Хольгер Міхельс, доктор медицини та магістр
Директор з досліджень та розвитку
Кваліфікована особа ЄС з фармаконагляду

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДН З ОРМІ НАЛ.М
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.



000046

Annex 30
to Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Materials Pertinent to
Medicinal Products, which are Submitted
for State Registration (Re-Registration)
and Expert Evaluation of Materials about
Introduction of Changes to the
Registration Documents during the
Validity Period of Registration Certificate
(clause 4, section IV)

Clinical Trial Report No. 5

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	Pascorbin®
2. Applicant	Pascoe pharmazeutische Präparate GmbH
3. Manufacturer	Pascoe pharmazeutische Präparate GmbH
4. Trials conducted:	☒ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product that has a well-studied medical use according to item 1 (sub-item 1.4) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	A randomized, placebo-controlled, two-way cross-over, double blind, monocentre study to determine the pharmacokinetics and renal clearance of vitamin C after repeated, high dose, intravenous administration of Vitamin C-Injektapas® 7.5g in healthy male subjects. Protocol No. Pascoe 138/2002
6. Clinical trial phase	Phase I
7. Period of the clinical trial	from 02.05.2003 till 27.06.2003
8. Countries where the clinical trial was conducted	Mönchengladbach, Germany
9. Number of study participants	planned: 12 actual: 12
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	Primary objective: To determine the pharmacokinetics and renal clearance of vitamin C in plasma and urine after multiple

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНАУРІС



000047

	intravenous dosing for 6 consecutive days with Vitamin C-Injektapas® 7.5 g. Secondary objectives: To assess creatinine clearance after multiple intravenous dosing for 6 consecutive days with Vitamin C-Injektapas® 7.5 g To determine the effect of repeated, high-dose, intravenous administrations of vitamin C on serum levels of calcium, magnesium, urea, thyroid hormones and blood lipids, on blood coagulation and blood pH and on urine levels of calcium, uric acid, oxalate and pH
11. Design of the clinical trial	Randomised, placebo-controlled, two-way cross-over, double blind, single centre study
12. Main inclusion criteria	Male subjects between 18 and 45 years, non-smoker, BMI of 19 to 29,9 kg/m ² , good physical and mental health
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Test product: Vitamin C-Injektapas® 7.5 g Dose: 7.5 g in 50 mL NaCl 0.9% Route: intravenous administration Subject were treated within two treatment periods with either Vitamin C-Injektapas® 7.5 g or placebo as intravenous dose over 30 min on 6 consecutive days
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Reference product: Placebo, Additive: Riboflavinphosphate-natrium (no therapeutic effect) Dose: 0.15 mg in 50 mL NaCl 0.9% Route: intravenous administration
15. Concomitant therapy	The use of any concomitant prescription or non-prescription medication (including vitamins and antioxidants) was strictly forbidden for the whole trial period, i.e. within 7 days prior to the first administration of trial medication until the follow up, except for sporadic use of paracetamol, however only after consulting and approval by the investigator. Any concomitant medication, used for the treatment of adverse events (AEs), was to be accurately documented.
16. Efficacy evaluation criteria	Primary outcome measures Pharmacokinetics: Pharmacokinetic parameters were calculated for both profile days Day 1 and Day 6, following the model-independent approach, namely: AUC_{0-24h}, AUC_{corr} (= baseline adjusted AUC_{0-24h}), C_{max}, t_{max}, t_{1/2}, Ae_{ur, 24h}, CL_R Pharmacodynamics: Parameters in blood: Creatinine, calcium (total and ionised), magnesium, urea, coagulation parameters (PTT, thrombin time, fibrinogen, Quick test), pH, thyroid

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНАУРІЄ



000048

	hormones (FT3, FT4, TSH), blood lipids (triglycerides, total cholesterol, HDL, LDL) Parameters in urine: Creatinine, calcium (total), uric acid, oxalate, pH
17. Safety evaluation criteria	Adverse events, standard clinical laboratory parameters (haematology, blood chemistry, urinalysis), vital signs, ECG
18. Statistical methods	Descriptive statistical methods were used for the presentation of demographic, pharmacodynamic, pharmacokinetic and safety data. Mean curves for vitamin C plasma concentration (including one SD range) were graphically presented using geometric means. Descriptive statistics were also calculated for vitamin C concentration in urine and vitamin C amount excreted into urine for each of the collection intervals (including the total collection sample 0-24 h). Pharmacokinetic characteristics were evaluated by usual summary statistics including geometric means and coefficients of variation (CV). Individual ratios of pharmacokinetic parameter were calculated for intra-individual comparison of repeated dosing (Day 6) versus single dosing (Day 1), corresponding geometric mean ratios and associated 90% confidence intervals were derived.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Male, between 18 and 45 years old. The mean age (SD) was 34.5 (5.42) years.
20. Efficacy results	Pharmacokinetics: Mean values of vitamin C plasma concentrations after placebo infusion were stable over the entire study period. Overall, they ranged between 55 $\mu\text{mol/l}$ and 69 $\mu\text{mol/l}$ reflecting the general vitamin C level maintained by dietary intake. As it was expected after an intravenous administration of 7.5 g vitamin C over 30 minutes, the geometric mean plasma concentration of vitamin C achieved a high maximum level of 2674 $\mu\text{mol/l}$ after 30 minutes on Day 1. The baseline level was approximately reached again 24 hours after administration. The mean concentration-time profile obtained after multiple dosing on Day 6 was found very similar to Day 1, so accumulation after repeated administration can be ruled out. Also on Day 6, the vitamin C plasma concentrations reached the predose level 24 hours after infusion, and they remained nearly unchanged 48 hours and 72 hours after infusion. Mean trough levels of vitamin C - i.e. pre-infusion levels -

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНАУРІС



000049

	remained nearly constant from Day 2 to Day 6 also indicating no accumulation. The total amount of vitamin C excreted into urine over 24 hours was about 7 g (median) after single and after multiple dosing representing 93% of the total dose administered. Renal clearance of vitamin C was about 90 min/mL (median) on both profile days. There was one subject showing a strongly reduced renal clearance on Day 6 (18.19 min/mL) as compared to Day 1 (106.4 min/mL) while creatinine clearance was unaffected during the treatment phase. Pharmacodynamics: Creatinine clearance, serum calcium concentrations, serum magnesium concentrations, serum urea concentration, serum concentrations of thyroid hormones, levels of blood lipids, blood coagulation, blood pH, urine calcium concentration, concentration of uric acid and urine pH were not affected by the repeated intravenous administration of Vitamin C-Injektapas® 7.5 g. The urine oxalate concentration increased after the first administration of Vitamin C-Injektapas® 7.5 g. This increase was reversible after the end of administration. It is a known effect of vitamin C hypervitaminosis.
21. Safety results	During the study 2 of 12 subjects presented with the adverse events moderate vein hardening (Subject 1) and mild increase of creatinine (Subject 3). Both adverse events occurred after treatment with placebo and were unlikely to be related to study drug. No death, serious adverse event or significant adverse event was reported. Mean values of laboratory parameters were not affected by the vitamin C administration. All abnormal values for laboratory parameters were clinically not relevant. All positive results of urinalysis were clinically not relevant. Heart rate and blood pressure appeared unchanged during the study.
22. Conclusion	All pharmacokinetic characteristics derived from blood and urine concentrations of vitamin C were comparable between multiple dosing and single dosing. Repeated doses of Vitamin C-Injektapas® 7.5 g over 6 days did not affect the creatinine clearance, serum calcium concentrations, serum magnesium concentrations, serum urea concentration, serum concentrations of thyroid hormones, levels of blood

ЗІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Я.В.ЖИНАУРІС



000050

lipids, blood coagulation, blood pH, urine calcium concentration, concentration of uric acid and urine pH. So, accumulation after repeated administration can be excluded.

Administration of Vitamin C-Injektapas® 7.5 g increased the urine oxalate concentration, but this was not clinically relevant.

Administration of Vitamin C-Injektapas® 7.5 g was safe and well tolerated.

Applicant (Marketing
Authorization Holder)


Holger Michels, MD & MSc
Director of Research & Development
EU-Qualified Person for Pharmacovigilance

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІЄ



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)	ПАСКОРБІН
2. Заявник	Паско фармацевтичне Препарате ГмбХ
3. Виробник	Паско фармацевтичне Препарате ГмбХ
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб із добре вивченим медичним застосуванням згідно пункту 1 (підпункту 1.4) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване, плацебо-контрольоване, двостороннє перехресне, подвійно сліпе, одноцентрове дослідження для визначення фармакокінетики та ниркового кліренсу вітаміну С після багаторазового внутрішньовенного введення високих доз препарату Вітамін С-Інжектопас (Vitamin C-Injektapas®) 7,5 г здоровим чоловікам. Протокол № Pascoe 138/2002
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	3 02 травня 2003 р. по 27 червня 2003 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Менхенгладбах, Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 12. Фактична: 12.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета: Визначити фармакокінетику та нирковий кліренс вітаміну С у плазмі та сечі після багаторазового внутрішньовенного введення протягом 6 днів поспіль препарату Вітамін С-Інжектопас 7,5 г. Вторинні цілі: Оцінити кліренс креатиніну після багаторазового внутрішньовенного введення препарату Вітамін С-Інжектопас 7,5 г протягом 6 днів поспіль.

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДН З ОРГІ НАЛ.М
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДАЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.



	Визначити вплив багаторазового внутрішньовенного введення вітаміну С у високих дозах на рівні кальцію, магнію, сечовини, гормонів щитовидної залози та ліпідів у сироватці крові, на згортання крові та рН крові, а також на рівні кальцію, сечової кислоти, оксалатів та рН у сечі.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, плацебо-контрольоване, двостороннє перехресне, подвійно сліпе, одноцентрове дослідження
12. Основні критерії включення	Чоловіки віком від 18 до 45 років, які не палять, з ІМТ від 19 до 29,9 кг/м ² , хорошим фізичним та психічним здоров'ям.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний препарат: Вітамін С-Інжектопас (Vitamin C-Injektopas®) 7,5 г Доза: 7,5 г у 50 мл 0,9 % NaCl Шлях введення: внутрішньовенно Протягом двох періодів лікування учасники отримували або Вітамін С-Інжектопас 7,5 г, або плацебо внутрішньовенно протягом 30 хвилин 6 днів поспіль.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний препарат: плацебо. Барвник: рибофлавінфосфат-натрій (без терапевтичного ефекту). Доза: 0,15 мг у 50 мл 0,9 % NaCl. Шлях введення: внутрішньовенно.
15. Супутня терапія	Застосування будь-яких супутніх рецептурних або безрецептурних препаратів (включаючи вітаміни та антиоксиданти) було суворо заборонено протягом усього періоду дослідження, тобто з 7 днів до початку прийому досліджуваного препарату до подальшого спостереження, за винятком епізодичного застосування парацетамолу, однак лише після консультації та дозволу дослідника. Будь-які супутні препарати, що застосовувалися для лікування побічних явищ, повинні були бути чітко задокументовані.
16. Критерії оцінки ефективності	Первинні показники Фармакокінетика: фармакокінетичні параметри були розраховували для обох профільних днів, 1-го та 6-го, відповідно до незалежного від моделі підходу, а саме: $AUC_{0-24\text{ h}}$, AUC_{corr} ($=AUC_{0-24\text{ h}}$ + коригування за початковим рівнем), C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, $Ae_{\text{ur}, 24\text{ h}}$, CL_R Фармакодинаміка: Показники крові: креатинін, кальцій (загальний та іонізований), магній, сечовина, показники коагуляції (АЧТЧ, тромбіновий час, фібриноген, протромбіновий час за Квіком), рН, гормони щитовидної залози (FT3, FT4, ТТГ), ліпіди крові (тригліцериди, загальний холестерин, ЛПВЩ, ЛПНЩ). Показники сечі: креатинін, кальцій (загальний), сечова кислота, оксалати, рН.
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища, стандартні клінічні лабораторні показники (гематологія, біохімія крові, аналіз сечі), основні показники життєво важливих функцій, ЕКГ.

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



18. Статистичні методи	Для представлення демографічних, фармакодинамічних, фармакокінетичних даних та даних із безпеки використовували методи описової статистики. Середні криві концентрації вітаміну С у плазмі крові (включаючи один діапазон СВ) були графічно представлені з використанням середніх геометричних значень. Також були розраховані показники описової статистики для концентрації вітаміну С у сечі та кількості вітаміну С, що виводиться із сечею, для кожного з інтервалів збору (включаючи загальну вибірку збору 0–24 год). Фармакокінетичні характеристики оцінювали за допомогою звичайної зведеної статистики, включаючи середні геометричні значення та коефіцієнти варіації (КВ). Індивідуальні співвідношення фармакокінетичних параметрів розраховували для внутрішньоіндивідуального порівняння багаторазового прийому (6-й день) та одноразового прийому (1-й день), виводили відповідні середні геометричні співвідношення та пов'язані з ними 90 % довірчі інтервали.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, віком від 18 до 45 років. Середній вік (СВ) становив 34,5 (5,42) року.
20. Результати ефективності	Фармакокінетика: Середні значення концентрації вітаміну С у плазмі крові після інфузії плацебо були стабільними протягом усього періоду дослідження. Загалом вони становили від 55 мкмоль/л до 69 мкмоль/л, що відображає загальний рівень вітаміну С, що підтримується споживанням їжі. Як і очікувалося, після внутрішньовенного введення 7,5 г вітаміну С протягом 30 хвилин середньгеометрична концентрація вітаміну С у плазмі крові досягла високого максимального рівня 2674 мкмоль/л через 30 хвилин у день 1. Початковий рівень був досягнутий знову приблизно через 24 години після введення. Середній профіль «концентрація-час», отриманий після багаторазового застосування на 6-й день, виявився дуже подібним до профілю у 1-й день, тому накопичення після повторного прийому можна виключити. Також, на 6-й день концентрації вітаміну С у плазмі крові досягали рівня переддози через 24 години після інфузії та залишалися майже незмінними через 48 годин та 72 години після інфузії. Середні мінімальні рівні вітаміну С, тобто рівні перед інфузією, залишалися майже незмінними з 2-го по 6-й день, що також свідчить про відсутність акумуляції. Загальна кількість вітаміну С, що виводиться із сечею протягом 24 годин, становила близько 7 г (медіана) після одноразового та багаторазового застосування, що становить 93 % від загальної введеної дози. Нирковий кліренс вітаміну С становив близько 90 хв/мл (медіана) в обидва профільні дні. У одного пацієнта спостерігали значне зниження ниркового кліренсу на 6-й день

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНІ З ОРІГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЄ
КІНАУРІС Н.В.



	(18,19 мл/хв) порівняно з 1-м днем (106,4 мл/хв), тоді як кліренс креатиніну не змінювався протягом фази лікування. Фармакодинаміка: Кліренс креатиніну, концентрації кальцію в сироватці крові, концентрації магнію в сироватці крові, концентрація сечовини в сироватці крові, концентрація гормонів щитовидної залози в сироватці крові, рівень ліпідів крові, згортання крові, рН крові, концентрація кальцію в сечі, концентрація сечової кислоти та рН сечі не змінювалися при повторному внутрішньовенному введенні препарату Вітамін С-Інжектопас 7,5 г. Концентрація оксалатів у сечі підвищувалася вже після першого введення препарату Вітамін С-Інжектопас 7,5 г. Це підвищення мало зворотній характер після завершення введення. Це відомий ефект гіпервітамінозу вітаміну С.
21. Результати безпеки	Під час дослідження у 2 з 12 осіб спостерігалися такі небажані явища, як помірне затвердіння вен (учасник 1) та помірне підвищення рівня креатиніну (учасник 3). Обидва побічні явища виникли після лікування плацебо та малоймовірно, що були пов'язані з досліджуванним препаратом. Не було зареєстровано жодного випадку смерті, серйозного побічного явища або значущого побічного явища. На середні значення лабораторних показників застосування вітаміну С не впливало. Усі відхилення від норми лабораторних показників не мали клінічного значення. Усі позитивні результати аналізу сечі не мали клінічного значення. Частота серцевих скорочень та артеріальний тиск залишалися незмінними протягом дослідження.
22. Висновок (заклучення)	Усі фармакокінетичні характеристики, отримані на основі концентрацій вітаміну С у крові та сечі, були порівнянними між багаторазовим та одноразовим застосуванням. Повторні дози препарату Вітамін С-Інжектопас 7,5 г протягом 6 днів не впливали на кліренс креатиніну, сироваткові концентрації кальцію, магнію, сечовини, гормонів щитовидної залози, рівні ліпідів у крові, згортання крові, рН крові, концентрацію кальцію в сечі, концентрацію сечової кислоти та рН сечі. Отже, накопичення після багаторазового застосування можна виключити. При застосуванні препарату Вітамін С-Інжектопас 7,5 г підвищувалась концентрація оксалатів у сечі, але це не мало клінічного значення. Застосування препарату Вітамін С-Інжектопас 7,5 г було безпечним і добре переносилося.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Holger Michels

(підпис)

Хольгер Міхельс, доктор медицини та магістр

Директор з досліджень та розвитку

Кваліфікована особа ЄС з фармаконагляду

ПЕРЕКЛАД З ОРИГІНАЛУ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРС Н.В.



000054

Annex 30
to Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Materials Pertinent to
Medicinal Products, which are Submitted
for State Registration (Re-Registration)
and Expert Evaluation of Materials about
Introduction of Changes to the
Registration Documents during the
Validity Period of Registration Certificate
(clause 4, section IV)

Clinical Trial Report No. 6

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	Pascorbin®
2. Applicant	Pascoe pharmazeutische Präparate GmbH
3. Manufacturer	Pascoe pharmazeutische Präparate GmbH
4. Trials conducted:	x yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product that has a well-studied medical use according to item 1 (sub-item 1.4) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Open pilot study to determine pharmacological variables in healthy subjects following high-dose intravenous vitamin C administration. Protocol No. Pascoe 129/2000
6. Clinical trial phase	I
7. Period of the clinical trial	from 20.11.2000 till 21.01.2001
8. Countries where the clinical trial was conducted	Stuttgart, Germany
9. Number of study participants	planned: 6 actual: 6
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	To determine the influence of high-dose intravenous vitamin C therapy on plasma concentrations of vitamin C/AFR (ascorbyl free radical) concentrations and to establish whether high-dose therapy modifies the kinetics of these variables.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНАУРІС



000055

	To investigate whether high-dose vitamin C infusions cause pro-oxidant damage.
11. Design of the clinical trial	Open, single centre pilot study with cross-over
12. Main inclusion criteria	Clinically healthy male volunteers without evidence of acute or chronic disease, between 18 and 55 years old, BMI <25 kg/m ²
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Study preparation I: Vitamin C-Injektapas® 750 mg Study preparation II: Vitamin C-Injektapas® 7.5 g Two periods of daily intravenous infusions for 6 consecutive days, separated by a 14-day washout phase from day 7 to 22. 7.5 g over 30 minutes (subject 02, 03, 04) or 750 mg over 10 minutes (subject 05, 06, 07), every day from day 1 to day 6. 14-day washout phase from day 7 to 22. 750 mg over 10 minutes (subject 02, 03, 04) or 7.5 g over 30 minutes (subject 05, 06, 07), every day from day 23 to day 28.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	None
15. Concomitant therapy	None
16. Efficacy evaluation criteria	Plasma concentration of vitamin C and of AFR (ascorbyl free radical) Plasma concentration of malondialdehyde, Plasma concentration of vitamin E, Urinary concentration of 8-oxoguanine, Urinary concentration of 8-oxadenine (not determined), Urinary concentration of oxalate and Urinary concentration of calcium.
17. Safety evaluation criteria	Documentation of Tolerability
18. Statistical methods	Wilcoxon's test for paired samples (two-sided, $\alpha = 0.05$) was used for the statistical analysis
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Male, between 18 and 55 years old
20. Efficacy results	Prolonged vitamin C infusions led to a slight increase in fasting vitamin C concentrations in a dose-dependent manner. High-dose intravenous vitamin C therapy led to an increase in AFR. Vitamin C and AFR are rapidly eliminated and there is no accumulation in plasma, even after prolonged administration. Our investigations have not provided any evidence to suggest that pro-oxidant

ЗІГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

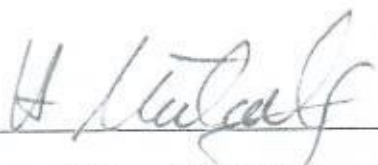
Н.В.КІНАУРІЄ



000056

	effects are induced in healthy subjects by high-dose vitamin C infusions. TBARS decreased in both groups, whereas tocopherol and 8-oxoguanosin concentrations remained unchanged.
21. Safety results	In one case, slight thrombophlebitis was diagnosed on the left forearm. Increased thirst was recorded in another subject. Otherwise, the study medication was well tolerated. The safety laboratory comprised 21 parameters, each measured on Day 0, 6, 22 and 28. No clinically relevant changes occurred.
22. Conclusion	In the present study kinetics of AFR largely depend on plasma vitamin C concentrations and AFR is efficiently eliminated. Our data do not support induction of pro-oxidative effects in healthy volunteers given intravenous high-dose vitamin C.

Applicant (Marketing
Authorization Holder)


 Holger Michels, MD & MSc
 Director of Research & Development
 EU-Qualified Person for Pharmacovigilance

ЗГІДАНО З ОРИГІНАЛОМ

Я.В.КІНДУРІС



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)	ПАСКОРБІН
2. Заявник	Паско фармацевтичне Препарате ГмбХ
3. Виробник	Паско фармацевтичне Препарате ГмбХ
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб із добре вивченим медичним застосуванням згідно пункту 1 (підпункту 1.4) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите пілотне дослідження для визначення фармакологічних змінних у здорових суб'єктів після внутрішньовенного введення високих доз вітаміну С. Протокол № Pascoe 129/2000
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	3 20 листопада 2000 р. по 21 січня 2001 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Штутгарт, Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 6. Фактична: 6
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Визначити вплив внутрішньовенної терапії високими дозами вітаміну С на плазмові концентрації вітаміну С/ВРА (вільних радикалів аскорбіну) та встановити, чи змінює терапія високими дозами кінетику цих змінних. Дослідити, чи спричиняють інфузії високих доз вітаміну С прооксидантні ушкодження.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, одноцентрове пілотне перехресне дослідження
12. Основні критерії включення	Клінічно здорові чоловіки-добровольці без ознак гострих або хронічних захворювань, віком від 18 до 55 років, ІМТ 18-25 кг/м²

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДН З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.



13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний препарат I: Вітамін С-Інжектопас (Vitamin C-Injektapas®) 750 мг Досліджуваний препарат II: Вітамін С-Інжектопас (Vitamin C-Injektapas®) 7,5 г Два періоди щоденних внутрішньовенних інфузій протягом 6 днів поспіль, розділених 14-денною фазою вимивання з 7-го по 22-й день. 7,5 г протягом 30 хвилин (учасники 02, 03, 04) або 750 мг протягом 10 хвилин (учасники 05, 06, 07), щодня з 1-го по 6-й день. 14-денна фаза вимивання з 7-го по 22-й день. 750 мг протягом 10 хвилин (учасники 02, 03, 04) або 7,5 г протягом 30 хвилин (учасники 05, 06, 07), щодня з 23-го по 28-й день.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не було.
15. Супутня терапія	Не було.
16. Критерії оцінки ефективності	Концентрація вітаміну С та ВРА (вільні радикали аскорбіну) в плазмі крові Концентрація малонового діальдегіду в плазмі крові, концентрація вітаміну Е в плазмі крові, концентрація 8-оксогуаніну в сечі, концентрація 8-оксаденіну в сечі (не визначено), концентрація оксалатів у сечі та концентрація кальцію у сечі.
17. Критерії оцінки безпеки	Документування переносимості.
18. Статистичні методи	Для статистичного аналізу використовували критерій Вілкоксона для парних вибірок (двосторонній, $\alpha = 0,05$).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки віком від 18 до 55 років.
20. Результати ефективності	Тривалі інфузії вітаміну С призводили до незначного підвищення концентрації вітаміну С натще, що мало дозозалежний характер. Внутрішньовенна терапія вітаміном С у високих дозах призводила до зростання концентрації ВРА. Вітамін С і ВРА швидко виводяться та не накопичуються у плазмі крові, навіть після тривалого застосування. Наші дослідження не дали жодних доказів того, що інфузії вітаміну С у високих дозах спричиняють прооксидантні ефекти у здорових людей. Концентрація TBARS (побічні продукти перикисного окислення ліпідів) знизилася в обох групах, тоді як концентрації токоферолу та 8-оксогуанозину залишилися незмінними.
21. Результати безпеки	В одному випадку діагностували незначний тромбофлебіт на лівому передпліччі. В іншого учасника зафіксували підвищену спрагу. В іншому досліджуваний препарат переносився добре. Лабораторні показники безпеки включали 21 параметр, кожен з яких вимірювався на 0-й, 6-й, 22-й та 28-й день. Жодних клінічно значущих змін не спостерігали.
22. Висновок (заклучення)	У цьому дослідженні кінетика ВРА значною мірою залежить від концентрації вітаміну С у плазмі крові, при цьому ВРА ефективно

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДН З ОРИГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДАЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.



000053

виводяться. Наші дані не підтверджують індукцію прооксидантних ефектів у здорових добровольців при внутрішньовенному введенні високих доз вітаміну С.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Holger Michels

(підпис)

Хольгер Міхельс, доктор медицини та магістр
Директор з досліджень та розвитку
Кваліфікована особа ЄС з фармаконагляду

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНІ З ОРГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРСІС Н.В.



000060

Annex 30
to Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Materials Pertinent to
Medicinal Products, which are Submitted
for State Registration (Re-Registration)
and Expert Evaluation of Materials about
Introduction of Changes to the
Registration Documents during the
Validity Period of Registration Certificate
(clause 4, section IV)

Clinical Trial Report No. 7

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	Pascorbin®
2. Applicant	Pascoe pharmazeutische Präparate GmbH
3. Manufacturer	Pascoe pharmazeutische Präparate GmbH
4. Trials conducted:	☒ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product that has a well-studied medical use according to item 1 (sub-item 1.4) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Pilot study of pharmacokinetics and pharmacology after high-dose i.v. administration of ascorbic acid. Protocol Biopharm 07/1998; Study number 007 KLI 98
6. Clinical trial phase	I
7. Period of the clinical trial	from 19.05.1998 till 11.06.1998
8. Countries where the clinical trial was conducted	Berlin, Germany
9. Number of study participants	planned:12 actual:12
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	The objective of this open, non-randomised study was to investigate the effects on the parameters of iron metabolism and transport and on lipid metabolism, to determine the pharmacokinetic parameters of ascorbic acid, changes in pH and oxalate content of the urine and

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНАУРІС



000061

	the effects on platelet function after high-dose i.v. administration of L-ascorbic acid.
11. Design of the clinical trial	Open single centre pilot study
12. Main inclusion criteria	Male and female healthy subjects aged between 18 and 55 years, normal BMI
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Study preparation I: Vitamin C-Injektapas 7.5 g /50 mL, in 100 mL of isotonic sodium chloride solution; infusion time within 0.5 hours (total 7.5 g) Study preparation II: Vitamin C-Injektapas 7.5 g × 2/50 mL in 200 mL of physiological saline solution; infusion time within 1 hour (total = 15 g) Once-only application of each study preparation.
14. Comparator, dose, method of administration, strength	none
15. Concomitant therapy	none
16. Efficacy evaluation criteria	Effects on the metabolism and transport of iron (free iron, ferritin, transferrin binding capacity, i.e. iron-binding capacity of transferrin), Effects on lipid metabolism (total cholesterol, HDL and LDL cholesterol, triglycerides), Pharmacokinetic parameters (plasma concentration and half-life of ascorbic acid in the plasma, urine content of ascorbic acid, cumulative elimination in the urine), Effects on pH value and oxalate content of urine, Effects on platelet aggregation.
17. Safety evaluation criteria	Changes in safety parameters compared to reference range of normal values.
18. Statistical methods	ANOVA, ANOVA _{log} , Wilcoxon sign-rank test, t test for paired samples
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Male/female, aged 20 to 37 years, weight 60 to 87 kg, height 158 to 190 cm. Mean age (SD) was 29.1 (5.5) years.
20. Efficacy results	After high-dose infusion of L-ascorbic acid, an increase was seen in the plasma concentration of free iron. The maximum was reached on average 3 hours after the end of the infusion. In parallel, there is a decrease in plasma ferritin. The mean maximum reduction was calculated as approx. 7 % (7.5 g, in the 3rd hour after the end of infusion) and 9 % (15 g, after the end of infusion). The mean iron binding capacity of transferrin was found to be raised for up to one hour after the end of infusion, for both doses of L-ascorbic acid.

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНАУРІС



	The changes seen in these three parameters remain within the normal range. Assessment of the possible effect of high-dose L-ascorbic acid infusion on total cholesterol content, HDL and LDL cholesterol is limited by the fact that L-ascorbic acid shows a concentration-dependent interference with the methods used for cholesterol determination. There is an indirect proportionality between the ascorbic acid content and the cholesterol to be measured. Significantly lower values were also observed for triglycerides after the infusion of L-ascorbic acid compared with the baseline value, particularly at the end of infusion and 3 hours after infusion. Taking into account the different infusion periods, the pharmacokinetic parameters in the plasma are identical. After the infusion of 7.5 g and 15 g L-ascorbic acid, approximately 73% of the doses administered is eliminated in the urine in 24 hours. The extrapolated mean half-life values are 3.2 hours (7.5 g) and 2.8 hours (15 g). Urine pH was found to be reduced by an average of 0.5 units immediately after the end of infusion only. The oxalate content of the urine decreased drastically to approx. 6% of the value before infusion. The time regime selected for determination of these two parameters makes it impossible to state at what time values returned to baseline. 24 hours after the infusion there were no remaining differences compared with the baseline value. High-dose L-ascorbic acid administration had no detectable effect on platelet function. The statistically significant changes in some laboratory parameters (before phase II: white cells, basophiles; final investigation: red cells, haemoglobin, hematocrit, MCH, MCHC, white cells, Neutrophile, lymphocytes, bilirubin, uric acid, AST, potassium) are of no clinical relevance. The values vary within the reference range of normal values.
21. Safety results	Changes in the safety parameters remained within the reference range of normal values. Two female subjects reported slight breakthrough bleeding after infusion of 7.5 g or 15 g of ascorbic acid. In one patient, menstruation occurred one week early. Treatment was not required. Overall, the infusions were well tolerated. No serious adverse events occurred.

ЛІСТО З ОРИГІНАЛОМ

А.В.КІНАУРІС

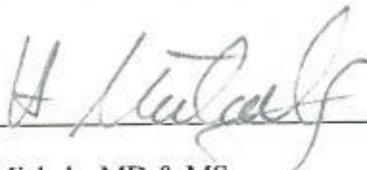


000063

22. Conclusion

The plasma concentrations of ascorbic acid measured in this study and the information about the cumulative excretion of ascorbic acid in urine after doses of 7.5 g and 15 g Vitamin C underline the wide therapeutic index of high dose vitamin C therapy and enable calculation of the specific dose required in a particular situation, depending on the period during which an increased occurrence of free radicals is expected.

Applicant (Marketing
Authorization Holder)


Holger Michels, MD & MSc
Director of Research & Development
EU-Qualified Person for Pharmacovigilance

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
Н.В.КІНАУРІС



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

Звіт про клінічне випробування № 7

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ПАСКОРБІН
2. Заявник	Паско фармацевтичне Препарате ГмбХ
3. Виробник	Паско фармацевтичне Препарате ГмбХ
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб із добре вивченим медичним застосуванням згідно пункту 1 (підпункту 1.4) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Пілотне дослідження фармакокінетики та фармакології після внутрішньовенного введення високих доз аскорбінової кислоти. Протокол № Biopharm 07/1998; дослідження № 007 KLI 98
6. Фаза клінічного випробування	I
7. Період проведення клінічного випробування	3 19 травня 1998 р. по 11 червня 1998 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Берлін, Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 12. Фактична: 12.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього відкритого, нерандомізованого дослідження було вивчення впливу на параметри метаболізму та транспорту заліза та ліпідного обміну, визначення фармакокінетичних параметрів аскорбінової кислоти, зміни рН і вмісту оксалатів у сечі та впливу на функцію тромбоцитів після внутрішньовенного введення високих доз L-аскорбінової кислоти.
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, одноцентрове, пілотне дослідження
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки та жінки віком від 18 до 55 років, з нормальним ІМТ.

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНІ З ОРГІНАЛОМ
ДОСТОВІРНІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДОЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.



13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний препарат I: Вітамін С-Інжектопас (Vitamin C-Injektopas) 7,5 г/50 мл, у 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду; тривалість інфузії – 0,5 години (всього 7,5 г). Досліджуваний препарат II: Вітамін С-Інжектопас 7,5 г × 2/50 мл у 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду; тривалість інфузії – 1 година (загалом 15 г). Одноразове застосування кожного досліджуваного препарату.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не було.
15. Супутня терапія	Не було.
16. Критерії оцінки ефективності	Вплив на метаболізм і транспорт заліза (вільне залізо, феритин, здатність трансферину зв'язувати залізо, тобто залізоЗв'язуюча здатність трансферину). Вплив на метаболізм ліпідів (загальний холестерин, холестерин ЛПВЩ і ЛПНЩ, тригліцериди). Фармакокінетичні параметри (концентрація в плазмі крові та період напіввиведення аскорбінової кислоти з плазми крові, вміст аскорбінової кислоти в сечі, кумулятивне виведення із сечею). Вплив на значення рН та вміст оксалатів у сечі, Вплив на агрегацію тромбоцитів.
17. Критерії оцінки безпеки	Зміни параметрів безпеки порівняно з референтним діапазоном нормальних значень.
18. Статистичні методи	ANOVA, ANOVAlog, знаковий ранговий критерій Вілкоксона, t-критерій для парних вибірок.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, віком від 18 до 45 років. Середній вік (СВ) становив 34,5 (5,42) року.
20. Результати ефективності	Після інфузії високих доз L-аскорбінової кислоти спостерігали підвищення концентрації вільного заліза в плазмі крові. Максимум досягався в середньому через 3 години після закінчення інфузії. Паралельно відбувається зниження феритину в плазмі крові. Середнє максимальне зниження становило приблизно 7 % (7,5 г, через 3 години після закінчення інфузії) та 9 % (15 г, після закінчення інфузії). Виявили, що середня залізоЗв'язуюча здатність трансферину підвищувалася протягом однієї години після закінчення інфузії для обох доз L-аскорбінової кислоти. Зміни, які спостерігали для цих трьох параметрів, залишалися у межах норми. Оцінка можливого впливу інфузії високих доз L-аскорбінової кислоти на рівень загального холестерину, холестерину ЛПВЩ і ЛПНЩ обмежена тим, що L-аскорбінова кислота виявляє залежну від концентрації інтерференцію з методами, що використовуються для визначення холестерину. Існує непряма пропорційність між вмістом аскорбінової кислоти та холестерином, що вимірюється.

ПЕРЕКЛАД ЗРОБЛЕНО
ЗГІДНІ З ОРГІНАЛОМ
ДОСТОВІРІСТЬ
ПЕРЕКЛАДУ ЗАСВІДЧУЮ
КІНАУРІС Н.В.



	Значно нижчі значення тригліцеридів також спостерігали після інфузії L-аскорбінової кислоти порівняно з початковими значенням, особливо наприкінці інфузії та через 3 години після інфузії. Беручи до уваги різні періоди інфузії, фармакокінетичні параметри в плазмі крові є ідентичними. Після інфузії 7,5 г і 15 г L-аскорбінової кислоти приблизно 73 % введеної дози виводиться із сечею протягом 24 годин. Екстрапольовані середні значення періоду напіввиведення становлять 3,2 години (7,5 г) та 2,8 години (15 г). Було виявлено, що рН сечі знижується у середньому на 0,5 одиниць одразу після закінчення інфузії. Вміст оксалатів у сечі різко знизився до приблизно 6 % від значення до інфузії. Часовий режим, обраний для визначення цих двох параметрів, не дає змоги встановити часову точку повернення значень показників до початкового рівня. Через 24 години після інфузії не спостерігали жодних відмінностей порівняно з вихідним значенням. Введення високих доз L-аскорбінової кислоти не мало помітного впливу на функцію тромбоцитів. Статистично значущі зміни деяких лабораторних показників (до фази II: лейкоцити, базофіли; фінальне дослідження: еритроцити, гемоглобін, гематокрит, середній вміст гемоглобіну в еритроцитах, середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах, лейкоцити, нейтрофіли, лімфоцити, білірубін, сечова кислота, АСТ, калій) не мали клінічної значущості. Показники варіювали у межах референтного діапазону нормальних значень.
21. Результати безпеки	Зміни параметрів безпеки залишалися в межах референтного діапазону нормальних значень. Дві пацієнтки повідомили про незначні проривні кровотечі після інфузії 7,5 г або 15 г аскорбінової кислоти. В однієї пацієнтки менструація настала на тиждень раніше. Лікування не знадобилося. Загалом, інфузії переносилися добре. Серйозні побічні явища не спостерігали.
22. Висновок (заклучення)	Концентрації аскорбінової кислоти в плазмі крові, виміряні у цьому дослідженні, та інформація про кумулятивне виділення аскорбінової кислоти із сечею після застосування доз 7,5 г та 15 г вітаміну С підкреслюють широкий терапевтичний індекс терапії високими дозами вітаміну С і дають змогу розрахувати індивідуальну дозу, необхідну в конкретній ситуації, залежно від періоду, протягом якого очікується підвищена поява вільних радикалів.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Holger Michels

(підпис)

Хольгер Міхельс, доктор медицини та магістр
Директор з досліджень та розвитку
Кваліфікована особа ЄС з фармаконагляду

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



000067

Annex 30
to Procedure for Conducting Expert
Evaluation of Materials Pertinent to
Medicinal Products, which are Submitted
for State Registration (Re-Registration)
and Expert Evaluation of Materials about
Introduction of Changes to the
Registration Documents during the
Validity Period of Registration Certificate
(clause 4, section IV)

Clinical Trial Report No. 8

1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available)	Pascorbin®
2. Applicant	Pascoe pharmazeutische Präparate GmbH
3. Manufacturer	Pascoe pharmazeutische Präparate GmbH
4. Trials conducted:	☒ yes ☐ no If not, substantiate
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Medicinal product that has a well-studied medical use according to item 1 (sub-item 1.4) of section III of the Procedure of Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.07. 2015 № 460.
5. Full name of the Clinical Trial, clinical trial code	Placebo-controlled, double-blind, randomised, monocentric pilot study for determining the efficacy of an intraoperative infusion therapy with Vitamin C-Injektapas® 7.5 g for partial liver resections. Protocol No. Pascoe 130/2000
6. Clinical trial phase	Phase IV
7. Period of the clinical trial	from 01.2002 till 10.06.2005
8. Countries where the clinical trial was conducted	Leipzig, Germany
9. Number of study participants	planned: 20 actual: 21
10. Goal and secondary objectives of the clinical trial	The purpose of the proposed study is to extend and refine the knowledge of metabolic changes in the liver following oxidative stress associated with a vitamin C deficiency. The study is intended to investigate the ability

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛО

Н.В.КІНАУРІС



000068

	of pre- and intra-operative supplementation with ascorbic acid to affect ischemia-reperfusion damage compared to placebo. In addition, the risk of mortality will be evaluated.
11. Design of the clinical trial	Randomised, placebo-controlled, double blind, single centre study
12. Main inclusion criteria	Male and female patients aged between 18 – 80 years prior to elective partial hepatectomy
13. The investigational medicinal product, method of administration, strength	Test product: Vitamin C-Injektapas® 7.5 g Dose: 7.5 g in 50 mL NaCl 0.9% Route: 7.5 g Vitamin C-Injektapas® as bolus infusion pre-operatively and 30 g as continuous intravenous infusion over 24 h on day of surgery
14. Comparator, dose, method of administration, strength	Reference product: Placebo, Additive: Riboflavinphosphate-sodium (no therapeutic effect) Dose: 0.15 mg in 50 mL of 0.9% NaCl, diluted with 100 mL of 0.9% NaCl Route: Bolus infusion pre-operatively and as continuous intravenous infusion over 24 h on day of surgery
15. Concomitant therapy	The patients obtained a standard and study medication as well as the currently required medication. A therapy with other vitamin preparations or with antioxidants was not allowed for the duration of the examination and thus prior to the 4th postoperative day. Also, a routine postoperative administration of 3 × 300 mg of N-acetylcysteine/day was prohibited within the scope of the study. The concomitant medication was recorded in the documentation sheet.
16. Efficacy evaluation criteria	Primary outcome measures Length of stay in intensive care unit in hours. Secondary outcome measures Length of ventilation time in hours; Evaluation of the risk of mortality by the Portsmouth-POSSUM scores; Morphological examination of the liver biopsies for oxidative changes (nitrosylated proteins, 4-HNE test) and apoptosis (TUNEL test, caspase III); Measurements of pro-oxidants (plasma malondialdehyde, plasma ascorbyl radical), anti-oxidants (plasma ascorbic acid) Hepatic parameters: Serum γ GT (gamma-glutamyl transferase), Serum GPT (glutamate pyroovate transaminase), Serum GOT (glutamate oxalacetate transaminase), Serum GLDH (glutamate dehydrogenase).

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНАУРІС



000069

	Serum LDH (lactate dehydrogenase), Serum AP (alkaline phosphatase), Serum bilirubin, Serum lactate Transfusion requirement: Number of erythrocyte concentrate units, Number of thrombocyte concentrate units, Number of fresh frozen plasma units
17. Safety evaluation criteria	Documentation of undesirable effects
18. Statistical methods	Log rank test (two-tailed test procedure with $\alpha = 0.05$), the time intervals will be depicted using the Kaplan-Meier curve.
19. Demographic characteristic of study population (gender, age, race, etc.)	Male, female, 32 to 76 years old, BMI mean value was 26.1 kg/m². Approximately the same number of men and women participated in the study (n=10 and n=11, respectively). However, the number of female patients was comparatively higher in the verum group, while it was vice-versa in the placebo group. The average age was 59.5 years, the youngest patient was 32 and the oldest patient 76 years old.
20. Efficacy results	In all the listed agents hospital time in the placebo group were larger than in the verum group, but this is mainly due to the extreme values of one or two patients. With regard to wound healing and susceptibility to infection, there were no group differences; the estimated mortality risk was 5%. The morphological examination of liver biopsies showed no difference between the treatment. Continuous decline of ascorbate plasma levels in the placebo group was observed, these patients were in a deficiency state until day of discharge. Ascorbate levels in the vitamin C group were sign. higher during operation and post-operative until discharge ($p = /< 0.002$). Concentration of MDA increased in both groups, but mean increase was in the placebo group to all visits appr. twice as high than in the vitamin C group ($p < 0.05$ for post reperfusion).
21. Safety results	Undesirable events were documented for 7 of 11 patients in the verum group (63.6%) and for 11 of the 13 patients in the placebo group (84.6%). At least one serious undesirable event was reported for one patient on verum and 5 patients on placebo (one placebo patient deceased). The causal relationship with the test medication was indicated as "improbable" or "no connection" for all undesirable events.

ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ

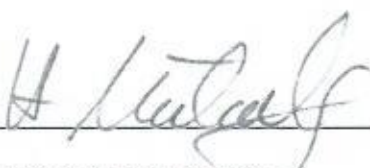
Н.В.КІНАУРІС



000070

	All patients assessed the tolerance of the study medication as <i>very good</i> on all rounds.
22. Conclusion	On an average, vitamin C may be able to reduce the length of stay in the intensive care unit and it increases the ascorbate levels sign. during operation and post-operative until discharge. Furthermore, the documented undesirable events provided no information of incidents which might give reason for a change of the current benefit-risk assessment.

Applicant (Marketing
Authorization Holder)


Holger Michels, MD & MSc
Director of Research & Development
EU-Qualified Person for Pharmacovigilance

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ

Н.В.КІНАУРІС



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

Звіт про клінічне випробування № 8

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ПАСКОРБІН
2. Заявник	Паско фармацевтичне Препарате ГмбХ
3. Виробник	Паско фармацевтичне Препарате ГмбХ
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб із добре вивченим медичним застосуванням згідно пункту 1 (підпункту 1.4) розділу III Порядку наказу МОЗ України від 23 липня 2015 року № 460.
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Плацебо-контрольоване, подвійно сліпе, рандомізоване, одноцентрове, пілотне дослідження для визначення ефективності інтраопераційної інфузійної терапії препаратом Вітамін С-Інжектопас (Vitamin C-Injektapas®) 7,5 г під час резекції частки печінки. Протокол № Pascoe 130/2000
6. Фаза клінічного випробування	IV
7. Період проведення клінічного випробування	3 січня 2002 р. по 10 червня 2005 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Лейпциг, Німеччина
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 20. Фактична: 21
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою пропонованого дослідження є розширення та уточнення знань про метаболічні зміни у печінці внаслідок оксидативного стресу, пов'язаного з дефіцитом вітаміну С. Дослідження спрямоване на вивчення здатності перед- та інтраопераційного застосування аскорбінової кислоти впливати на ішемічно-реперфузійні ушкодження порівняно з плацебо. Крім того, буде оцінено ризик смертності.

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



11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійно сліпе, одноцентрове дослідження
12. Основні критерії включення	Пацієнти чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 80 років перед плановим видаленням частки печінки
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний препарат: Вітамін С-Інжектопас (Vitamin C-Injektopas®) 7,5 г Доза: 7,5 г у 50 мл 0,9 % NaCl Спосіб застосування: 7,5 г шляхом болюсної інфузії передопераційно та 30 г шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії протягом 24 годин у день операції.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Референтний препарат: плацебо. Барвник: рибофлавінфосфат-натрій (без терапевтичного ефекту). Доза: 0,15 мг у 50 мл 0,9 % NaCl, розведений 100 мл 0,9 % NaCl. Спосіб застосування: болюсна передопераційна інфузія та безперервна внутрішньовенна інфузія протягом 24 годин у день операції.
15. Супутня терапія	Пацієнти отримували стандартну та досліджувану терапію, а також необхідні на поточний момент медикаменти. Терапія іншими вітамінними препаратами або антиоксидантами була заборонена на час обстеження, а отже, до 4-го післяопераційного дня. Також в рамках дослідження було заборонено плановий післяопераційний прийом N-ацетилцистеїну 3×300 мг/добу. Застосування супутніх препаратів документували.
16. Критерії оцінки ефективності	Первинні показники Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії в годинах. Вторинні показники Тривалість ШВЛ в годинах; оцінка ризику летальності за шкалою Portsmouth-POSSUM; морфологічне дослідження біоптатів печінки на предмет окислювальних змін (нітрозильовані білки, тест на 4-HNE (4-гідроксिनоненал)) та апоптозу (TUNEL-тест, каспаза III); вимірювання прооксидантів (малоновий діальдегід плазми крові, аскорбіновий радикал плазми крові), антиоксидантів (аскорбінова кислота плазми крові). Печінкові показники: ГГТ (гамма-глутамілтрансфераза), АЛТ (аланінамінотрансфераза), АСТ (аспартатамінотрансфераза), ГЛДГ (глутаматдегідрогеназа), ЛДГ (лактатдегідрогеназа), ЛФ (лужна фосфатаза), білірубін, лактат сироватки крові. Потреба в переливанні: Кількість одиниць еритроцитарної маси, кількість одиниць тромбоцитарної маси, кількість одиниць свіжозамороженої плазми.
17. Критерії оцінки безпеки	Документування небажаних ефектів.
18. Статистичні методи	Логранговий критерій (двосторонній, з $\alpha = 0,05$), часові інтервали будуть зображені за допомогою кривої Каплана-Мейєра.

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



19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Чоловіки, жінки, віком від 32 до 76 років, середнє значення ІМТ становило 26,1 кг/м ² . У дослідженні брали участь приблизно однакова кількість чоловіків і жінок (n=10 і n=11 відповідно). Однак кількість жінок була порівняно вищою у групі досліджуваного препарату, тоді як у групі плацебо – навпаки. Середній вік становив 59,5 року, наймолодшому пацієнту було 32 роки, а найстаршому – 76 років.
20. Результати ефективності	Для всіх перелічених препаратів тривалість перебування в лікарні в групі плацебо була більшою, ніж у групі досліджуваного препарату, але це в основному пов'язано з екстремальними значеннями у одного або двох пацієнтів. Що стосується загоєння ран і сприйнятливості до інфекції, то відмінностей між групами не було; оцінений ризик смертності становив 5 %. Морфологічне дослідження біопатів печінки не виявило різниці між методами лікування. У групі плацебо спостерігали постійне зниження рівня аскорбату в плазмі крові, у цих пацієнтів був дефіцит до дня виписки. Рівень аскорбату в групі вітаміну С був достовірно вищим під час операції та у післяопераційному періоді до дня виписки ($p= < 0,002$). Концентрація малонового діальдегіду зросла в обох групах, але середній приріст у групі плацебо до всіх візитів був приблизно вдвічі вищим, ніж у групі вітаміну С ($p < 0,05$ для пост-реперфузійного періоду).
21. Результати безпеки	Небажані явища зафіксували у 7 з 11 пацієнтів у групі досліджуваного препарату (63,6 %) та у 11 з 13 пацієнтів у групі плацебо (84,6 %). Щонайменше одне серйозне небажане явище зареєстрували в одного пацієнта, який отримував досліджуваний препарат, та у 5 пацієнтів, які отримували плацебо (один пацієнт із групи плацебо помер). Причинний зв'язок із досліджуваним препаратом був зазначений як «малоймовірний» або «відсутність зв'язку» для всіх небажаних явищ. Усі пацієнти оцінили переносимість досліджуваного препарату як дуже добру в усіх періодах.
22. Висновок (заклучення)	У середньому, вітамін С може скоротити тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та значно підвищити рівень аскорбату під час операції та у післяопераційний період до моменту виписки. Крім того, задокументовані небажані явища не містили інформації про інциденти, які могли б бути підставою для зміни поточної оцінки співвідношення користь-ризик.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення)

Holger Michels

(підпис)

Хольгер Міхельс, доктор медицини та магістр
Директор з досліджень та розвитку
Кваліфікована особа ЄС з фармаконагляду

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

