

## Додаток 29

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

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

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	<b>УРАТОР</b> (Torasemide) таблетки по 5 мг, або 10 мг, або 20 мг
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	<b>генеричний лікарський засіб</b>
2) проведені дослідження	так <input checked="" type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> якщо ні, обґрунтувати <b>генеричний лікарський засіб</b> <i>(для генериків не надаються результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань)</i>
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	–
5) виведення	–
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	–
7) інші фармакокінетичні дослідження	–
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	–
2) токсичність у разі повторних введень	<i>Миші (лінії Swiss Albino)</i> Дослідження підгострої токсичності торасеміду при пероральному введенні трьох рівнів доз (3 мг; 9 мг та 30 мг/кг) проводили на мишах відповідно до рекомендованої клінічної дози, протягом 28 днів поспіль. <i>Щури (лінії Wistar)</i> Дослідження підгострої токсичності торасеміду при пероральному введенні трьох рівнів доз (2 мг; 6 мг та 20 мг/кг) проводили на щурах протягом 28 днів поспіль.

3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	—
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	—
4) канцерогенність:	—
довгострокові дослідження	—
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	—
додаткові дослідження	—
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	За результатами проведених досліджень компанією Гетеро Лабз Лімітед, було встановлено, що торасемід не викликає істотних змін клінічних, поведінкових, фізичних та фізіологічних характеристик у разі введення усіх дозувань досліджуваного лікарського препарату, які відповідають рекомендованому клінічному режиму дозування, в експериментальних умовах, дослідним тваринам.

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)



Сайлеш Раджендра Прасад  
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 29 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}

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. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	<b>УРАТОР</b> (Torasemide) таблетки по 5 мг, або 10 мг, або 20 мг
2. Заявник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
4. Проведені дослідження:	Так. Дослідження біоеквівалентності
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на реєстрацію генеричного лікарського засобу
5. Повна назва клінічного дослідження, кодовий номер випробування	Рандомізоване, відкрите, з однократним прийомом двох препаратів, в два періоди, з двома послідовностями, перехресне дослідження еквівалентності препарату Торасемід, таблетки по 20 мг, виробництва компанії Гетеро Лабз Лімітед, Індія, та препарату Демадекс®/Demadex® (Торасемід), таблетки, по 20 мг, виробництва Роше Лабораторізі Інк Нью-Джерсі (Roche Laboratories Inc, New Jersey), здоровими дорослими чоловіками натщесерце. Проект №: 07-VIN-068
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності (порівняльне дослідження біодоступності)
7. Період клінічного випробування	Період I: 24 квітня 2007 – 26 квітня 2007 Період II: 07 травня 2007 – 09 травня 2007 Клінічна фаза: 09 квітня – 09 травня 2007 Біоаналітична фаза: 08 червня – 13 червня 2007
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість суб'єктів	В дослідження були включені 26 здорових, дорослих чоловіків. З них 25 учасників завершили участь в обох періодах дослідження згідно з протоколом. Учасник номер 02 вибув із дослідження.
10. Первинна та вторинна ціль	<u>Ефективність</u> Оцінити біоеквівалентність досліджуваного препарату у

клінічного випробування	порівнянні з референтним лікарським засобом у здорових дорослих суб'єктів натщесерце. <u>Безпека</u> Моніторинг появу небажаних явищ та забезпечити безпеку суб'єктів дослідження.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження було проведене, як рандомізоване, відкрите, з однократним прийомом двох препаратів, в два періоди, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності.
12. Основні критерії включення	У дослідження були включені здорові волонтери, чоловіки, що дали згоду, віком від 18 до 50 років, були відібрані за результатами лабораторних аналізів, проведених на етапі скринінгу, оцінки анамнезу, клінічного обстеження, рентгенографії (РІА проекція), результатів ЕКГ, аналізу сечі на наркотики та тест на алкоголь при видиханні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб введення, сила дії	Торасемід, таблетки по 20 мг. Спосіб застосування: по одній таблетці, перорально, в положенні сидячи, запиваючи 240 мл питної води, з подальшою перевіркою ротової порожнини.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, сила дії	Демадекс®/ Demadex® (Торасемід), таблетки по 20 мг. Спосіб застосування: по одній таблетці, перорально, в положенні сидячи, запиваючи 240 мл питної води, з подальшою перевіркою ротової порожнини.
15. Супутня терапія	Суб'єкти не повинні були приймати будь-які лікарські засоби (у тому числі препарати, що відпускаються за рецептом, та препарати, що відпускаються без рецепту) протягом 14 днів до початку дослідження та протягом всього дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Визначення ефективності було проведене при концентрації лікарського засобу в плазмі крові протягом періоду взяття зразків. За значеннями час/ концентрація були розраховані різні фармакокінетичні параметри ( $C_{max}$ , $T_{max}$ , $AUC_{0-t}$ , $Kel$ , $AUC_{0-\infty}$ та $t_{1/2}$ ), ці розрахункові показники були використані при проведенні статистичного аналізу, для порівняння відносної біодоступності двох препаратів. Фармакокінетичні параметри ( $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-\infty}$ ) були розраховані для оцінки біодоступності препарату Торасеміду. Діапазон прийнятності критеріїв біоеквівалентності становить 80-125% для 90% довірчих інтервалів середніх значень логарифмічно перетворених параметрів $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-\infty}$ .
17. Критерії оцінки безпеки	Головні показники життєдіяльності організму (артеріальний тиск у положенні сидячи, температура тіла, частота пульсу) визначали до прийому досліджуваного препарату (вранці, в день прийому препарату) та через 1, 3, 6 та 12 годин після прийому в кожний з періодів ( $\pm 45$ хвилин від запланованого часу). Клінічні оцінки (показники життєдіяльності організму, лікарське та системне обстеження) проводили на етапі реєстрації та перед випискою в кожний з періодів. Клінічне обстеження здійснював лікар, також і у випадку повідомлення пацієнтом про небажані явища. Оцінку безпеки після

	дослідження (гематологічні та біохімічні параметри – SGOT, SGPT, білірубін, креатинін та сечовина) здійснювали після завершення участі в дослідженні (після взяття останнього зразка крові).																											
18. Статистичні методи	Статистичні тести, такі, як аналіз варіацій (ANOVA), два односторонніх тести, аналіз співвідношення та статистичної сили, були проведені із використанням нетрансформованих та логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-\infty}$ .																											
19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>У дослідження було включено 26 учасників. На етапі скринінгу реєстрували наступні показники – маса тіла, зріст, ІМТ та вік. Маса тіла учасників відповідала межам діапазону норми, оскільки значення індексу маси тіла були нормальними (18,5 – 24,9 кг/м<sup>2</sup>), мінімальна маса тіла становила 50 кг. Вік усіх учасників відповідав діапазону 18-50 років (включно), Фактичний вік учасників становив 18-38 років (середній вік 24,42 роки), маса тіла – 50,00-72,80 кг (середня = 60,09 кг), зріст – від 156,0 до 179,00 см (середній: 168,49 см) та індекс маси тіла становив 18,70-24,84 кг/м<sup>2</sup> (середнє значення: 21,12 кг/м<sup>2</sup>).</p> <p>На етапі скринінгу також збирали загальний анамнез, здійснювали клінічне обстеження, рентген грудної клітки (пряма задня проекція) та ЕКГ обстеження. Після оцінки даних усіх результатів вказаних вище обстежень, лікар компанії Веєда клінікал ресерч Пвт Лтд (Veeda clinical research Pvt Ltd) підтвердив, що усі отримані значення відповідали клінічно прийнятному діапазону, а також, що усі волонтери були здоровими та могли взяти участь в дослідженні.</p> <p>Проби сечі на наркотики (амфетамін, бензодіазепіни, барбітурати, кокаїн, марихуана, морфій) та тест на алкоголь, що видихається, проводили під час реєстрації в обидва періоди, за отриманими результатами було підтверджено, що учасники відповідають вимогам для участі в дослідженні.</p>																											
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні параметри (ФК) торасеміду при прийомі досліджуваного препарату-А та препарату порівняння-В (референтний) наведені в таблиці нижче:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">ФК параметр (одиниці виміру)</th> <th colspan="2">Середнє ± СВ</th> </tr> <tr> <th>Досліджуваний препарат - А</th> <th>Препарат порівняння - В</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (нг/мл)</td> <td>3639,387 ± 765,1 155</td> <td>3754,771 ± 735,9335</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math> (нг.год./мл)</td> <td>9385,467 ± 2635,4575</td> <td>9625,019 ± 2303,1996</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-\infty}</math> (нг.год./мл)</td> <td>9769,1 84 ± 2869,7433</td> <td>10040,984 ± 2500,6832</td> </tr> <tr> <td><math>Kel</math> (л/год.)</td> <td>0,2073 ± 0,05421</td> <td>0,1941 ± 0,04035</td> </tr> <tr> <td><math>t_{1/2}</math> (год.)</td> <td>3,597 ± 1,1 151</td> <td>3,788 ± 1,1390</td> </tr> <tr> <td><math>T_{max}</math> (год.)</td> <td>0,880 ± 0,3729</td> <td>0,920 ± 0,5016</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Статистичний аналіз</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Параметри</th> <th>90% довірчий інтервал (логарифмічно)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	ФК параметр (одиниці виміру)	Середнє ± СВ		Досліджуваний препарат - А	Препарат порівняння - В	$C_{max}$ (нг/мл)	3639,387 ± 765,1 155	3754,771 ± 735,9335	$AUC_{0-t}$ (нг.год./мл)	9385,467 ± 2635,4575	9625,019 ± 2303,1996	$AUC_{0-\infty}$ (нг.год./мл)	9769,1 84 ± 2869,7433	10040,984 ± 2500,6832	$Kel$ (л/год.)	0,2073 ± 0,05421	0,1941 ± 0,04035	$t_{1/2}$ (год.)	3,597 ± 1,1 151	3,788 ± 1,1390	$T_{max}$ (год.)	0,880 ± 0,3729	0,920 ± 0,5016	Параметри	90% довірчий інтервал (логарифмічно)		
ФК параметр (одиниці виміру)	Середнє ± СВ																											
	Досліджуваний препарат - А	Препарат порівняння - В																										
$C_{max}$ (нг/мл)	3639,387 ± 765,1 155	3754,771 ± 735,9335																										
$AUC_{0-t}$ (нг.год./мл)	9385,467 ± 2635,4575	9625,019 ± 2303,1996																										
$AUC_{0-\infty}$ (нг.год./мл)	9769,1 84 ± 2869,7433	10040,984 ± 2500,6832																										
$Kel$ (л/год.)	0,2073 ± 0,05421	0,1941 ± 0,04035																										
$t_{1/2}$ (год.)	3,597 ± 1,1 151	3,788 ± 1,1390																										
$T_{max}$ (год.)	0,880 ± 0,3729	0,920 ± 0,5016																										
Параметри	90% довірчий інтервал (логарифмічно)																											

	(одиниці виміру)	трансформовані дані	
		Нижня межа	Верхня межа
	$C_{\max}$ (нг/мл)	86,21	107,69
	$AUC_{0-t}$ (нг.год./мл)	93,29	101,00
	$AUC_{0-\infty}$ (нг.год./мл)	93,03	100,74
21. Результати безпеки	Профіль безпеки як досліджуваного, так і референтного препарату (А і В) був подібним. П'ять учасників повідомили про небажані явища (НЯ) в період участі в дослідженні, жодне з небажаних явищ не було серйозним. Не надходило жодних повідомлень про смерть, серйозні чи неочікувані НЯ.		
22. Висновок (заключення)	Досліджуваний препарат (А) - Торасемід, таблетки по 20 мг, виробництва компанії «Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія у порівнянні з референтним препаратом (В) - Демадекс®/Demadex® (Торасемід), таблетки, по 20 мг, виробництва Роше Лабораторіз Інк Нью-Джерсі (Roche Laboratories Inc, New Jersey), відповідає критеріям біоеквівалентності відносно швидкості та об'єму абсорбції препарату в умовах прийому натщесерце відповідно до критеріїв, визначених у протоколі.		

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)



Салеш Раджендра Прасад  
(П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}

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. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення)	<b>УРАТОР</b> (Torasemide) таблетки по 5 мг, або 10 мг, або 20 мг
2. Заявник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
3. Виробник	«Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія
4. Проведені дослідження:	Так. Дослідження біоеквівалентності
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Заявка на реєстрацію генеричного лікарського засобу
5. Повна назва клінічного дослідження, кодовий номер випробування	Рандомізоване, відкрите, з однократним прийомом двох препаратів, в два періоди, з двома послідовностями, перехресне дослідження еквівалентності препарату Торасемід, таблетки по 20 мг, виробництва компанії Гетеро Лабз Лімітед, Індія, та препарату Демадекс®/Demadex® (Торасемід), таблетки, по 20 мг, виробництва Роше Лабораторізі Інк Нью-Джерсі (Roche Laboratories Inc, New Jersey), здоровими дорослими чоловіками після прийому їжі. Проект №: 07-VIN-069
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності (порівняльне дослідження біодоступності)
7. Період клінічного випробування	Період I: 26 квітня 2007 – 28 квітня 2007 Період II: 09 травня 2007 – 11 травня 2007 Клінічна фаза: 17 квітня – 11 травня 2007 Біоаналітична фаза: 14 червня – 18 червня 2007
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія
9. Кількість суб'єктів	У дослідження були включені 26 здорових, дорослих чоловіків. З них 24 учасники завершили участь в обох періодах дослідження згідно з протоколом. Учасники номер 11 та 25 вибув з дослідження, відповідно, їхні дані не були включені в аналіз. Біоаналітичні процедури були проведені організацією, був здійснений аналіз зразків плазми крові усіх учасників за винятком учасників номер 11 та 25.
10. Первинна та	Ефективність

вторинна ціль клінічного випробування	Оцінити біоеквівалентність досліджуваного препарату у порівнянні з референтним лікарським засобом у здорових дорослих суб'єктів натщесерце. <u>Безпека</u> Моніторинг появи небажаних явищ та забезпечити безпеку суб'єктів дослідження.
11. Дизайн клінічного випробування	Дослідження було проведене, як рандомізоване, відкрите, з однократним прийомом двох препаратів, в два періоди, з двома послідовностями, перехресне дослідження біоеквівалентності.
12. Основні критерії включення	У дослідження були включені здорові волонтери, чоловіки, що дали згоду, віком від 18 до 50 років, були відібрані за результатами лабораторних аналізів, проведених на етапі скринінгу, оцінки анамнезу, клінічного обстеження, рентгенографії (РІА проекція), результатів ЕКГ, аналізу сечі на наркотики та тест на алкоголь при видиханні.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб введення, сила дії	Торасемід, таблетки по 20 мг. Спосіб застосування: по одній таблетці, перорально, в положенні сидячи, запиваючи 240 мл питної води, з подальшою перевіркою ротової порожнини.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб введення, сила дії	Демадек <sup>®</sup> / Demadex <sup>®</sup> (Торасемід), таблетки по 20 мг. Спосіб застосування: по одній таблетці, перорально, в положенні сидячи, запиваючи 240 мл питної води, з подальшою перевіркою ротової порожнини.
15. Супутня терапія	Суб'єкти не повинні були приймати будь-які лікарські засоби (у тому числі препарати, що відпускаються за рецептом, та препарати, що відпускаються без рецепту) протягом 14 днів до початку дослідження та протягом всього дослідження.
16. Критерії оцінки ефективності	Визначення ефективності було проведене при концентрації лікарського засобу в плазмі крові протягом періоду взяття зразків. За значеннями час/ концентрація були розраховані різні фармакокінетичні параметри ( $C_{max}$ , $T_{max}$ , $AUC_{0-t}$ , $Kel$ , $AUC_{0-\infty}$ та $t_{1/2}$ ), ці розрахункові показники були використані при проведенні статистичного аналізу, для порівняння відносної біодоступності двох препаратів. Фармакокінетичні параметри ( $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-\infty}$ ) були розраховані для оцінки біодоступності препарату Торасеміду. Діапазон прийнятності критеріїв біоеквівалентності становить 80-125% для 90% довірчих інтервалів середніх значень логарифмічно перетворених параметрів $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ і $AUC_{0-\infty}$ .
17. Критерії оцінки безпеки	Головні показники життєдіяльності організму (артеріальний тиск у положенні сидячи, температура тіла, частота пульсу) визначали до прийому досліджуваного препарату (вранці, в день прийому препарату) та через 1, 3, 6 та 12 годин після прийому в кожний з періодів ( $\pm$ 45 хвилин від запланованого часу). Клінічні оцінки (показники життєдіяльності організму, лікарське та системне обстеження) проводили на етапі реєстрації та перед випискою в кожний з періодів. Клінічне обстеження здійснював лікар, також і у випадку повідомлення пацієнтом про небажані явища. Оцінку безпеки після дослідження (гематологічні та біохімічні параметри – SGOT,



	SGPT, білірубін, креатинін та сечовина) здійснювали після завершення участі в дослідженні (після взяття останнього зразка крові).																															
18. Статистичні методи	Статистичні тести, такі, як аналіз варіацій (ANOVA), два односторонніх тести, аналіз співвідношення та статистичної сили, були проведені із використанням нетрансформованих та логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів $C_{max}$ , $AUC_{0-t}$ та $AUC_{0-\infty}$ .																															
19. Демографічні характеристики досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	<p>У дослідження було включено 26 учасників. На етапі скринінгу реєстрували наступні показники – маса тіла, зріст, ІМТ та вік. Маса тіла учасників відповідала межах діапазону норми, оскільки значення індексу маси тіла були нормальними (18,5 – 24,9 кг/м<sup>2</sup>), мінімальна маса тіла становила 50 кг. Вік усіх учасників відповідав діапазону 18-50 років (включно), Фактичний вік учасників становив 18-38 років (середній вік 24,42 роки), маса тіла – 50,00-72,80 кг (середня = 60,09 кг), зріст – від 156,0 до 179,00 см (середній: 168,49 см) та індекс маси тіла становив 18,70-24,84 кг/м<sup>2</sup> (середнє значення: 21,12 кг/м<sup>2</sup>).</p> <p>На етапі скринінгу також збирали загальний анамнез, здійснювали клінічне обстеження, рентген грудної клітки (пряма задня проекція) та ЕКГ обстеження. Після оцінки даних усіх результатів вказаних вище обстежень, лікар компанії Веєда клінікал ресерч Пвт Лтд (Veeda clinical research Pvt Ltd) підтвердив, що усі отримані значення відповідали клінічно прийнятному діапазону, а також, що усі волонтери були здоровими та могли взяти участь в дослідженні.</p> <p>Проби сечі на наркотики (амфетамін, бензодіазепіни, барбітурати, кокаїн, марихуана, морфій) та тест на алкоголь, що видихається, проводили під час реєстрації в обидва періоди, за отриманими результатами було підтверджено, що учасники відповідають вимогам для участі в дослідженні.</p>																															
20. Результати ефективності	<p>Фармакокінетичні параметри (ФК) торасеміду при прийомі досліджуваного препарату-А та препарату порівняння-В (референтний) наведені в таблиці нижче:</p> <table border="1" data-bbox="600 1420 1453 1877"> <thead> <tr> <th rowspan="2">ФК параметр (одиниці виміру)</th> <th colspan="2">Середнє ± СВ</th> </tr> <tr> <th>Досліджуваний препарат - А</th> <th>Препарат порівняння - В</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (нг/мл)</td> <td>2363,474 ± 535,8983</td> <td>2510,678 ± 565,4177</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-t}</math> (нг.год./мл)</td> <td>8531,105 ± 2816,9006</td> <td>8509,657 ± 2869,5927</td> </tr> <tr> <td><math>AUC_{0-\infty}</math> (нг.год./мл)</td> <td>8890,075 ± 2952,1359</td> <td>8854,735 ± 2973,1950</td> </tr> <tr> <td><math>Kel</math> (л/год.)</td> <td>0,1977 ± 0,05331</td> <td>0,1955 ± 0,05163</td> </tr> <tr> <td><math>t_{1/2}</math> (год.)</td> <td>3,826 ± 1,3126</td> <td>3,827 ± 1,1747</td> </tr> <tr> <td><math>T_{max}</math> (год.)</td> <td>1,961 ± 0,5524</td> <td>1,947 ± 0,6735</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Статистичний аналіз</b></p> <table border="1" data-bbox="600 1912 1453 2072"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Параметри (одиниці виміру)</th> <th colspan="2">90% довірчий інтервал (логарифмічно трансформовані дані)</th> </tr> <tr> <th>Нижня межа</th> <th>Верхня межа</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>C_{max}</math> (нг/мл)</td> <td>87,73</td> <td>101,05</td> </tr> </tbody> </table>	ФК параметр (одиниці виміру)	Середнє ± СВ		Досліджуваний препарат - А	Препарат порівняння - В	$C_{max}$ (нг/мл)	2363,474 ± 535,8983	2510,678 ± 565,4177	$AUC_{0-t}$ (нг.год./мл)	8531,105 ± 2816,9006	8509,657 ± 2869,5927	$AUC_{0-\infty}$ (нг.год./мл)	8890,075 ± 2952,1359	8854,735 ± 2973,1950	$Kel$ (л/год.)	0,1977 ± 0,05331	0,1955 ± 0,05163	$t_{1/2}$ (год.)	3,826 ± 1,3126	3,827 ± 1,1747	$T_{max}$ (год.)	1,961 ± 0,5524	1,947 ± 0,6735	Параметри (одиниці виміру)	90% довірчий інтервал (логарифмічно трансформовані дані)		Нижня межа	Верхня межа	$C_{max}$ (нг/мл)	87,73	101,05
ФК параметр (одиниці виміру)	Середнє ± СВ																															
	Досліджуваний препарат - А	Препарат порівняння - В																														
$C_{max}$ (нг/мл)	2363,474 ± 535,8983	2510,678 ± 565,4177																														
$AUC_{0-t}$ (нг.год./мл)	8531,105 ± 2816,9006	8509,657 ± 2869,5927																														
$AUC_{0-\infty}$ (нг.год./мл)	8890,075 ± 2952,1359	8854,735 ± 2973,1950																														
$Kel$ (л/год.)	0,1977 ± 0,05331	0,1955 ± 0,05163																														
$t_{1/2}$ (год.)	3,826 ± 1,3126	3,827 ± 1,1747																														
$T_{max}$ (год.)	1,961 ± 0,5524	1,947 ± 0,6735																														
Параметри (одиниці виміру)	90% довірчий інтервал (логарифмічно трансформовані дані)																															
	Нижня межа	Верхня межа																														
$C_{max}$ (нг/мл)	87,73	101,05																														

	AUC <sub>0-t</sub> (нг.год./мл)	97,40	103,47
	AUC <sub>0-∞</sub> (нг.год./мл)	97,57	103,41
21. Результати безпеки	Профіль безпеки як досліджуваного, так і референтного препарату (А і В) був подібним. Три учасники повідомили про небажані явища (НЯ) в період участі в дослідженні, жодне з них не було серйозним. Не надходило жодних повідомлень про смерть, серйозні чи неочікувані НЯ.		
22. Висновок (заключення)	Досліджуваний препарат (А) - Торасемід, таблетки по 20 мг, виробництва компанії «Гетеро Лабз Лімітед» (Hetero Labs Limited), Індія у порівнянні з референтним препаратом (В) - Демадек <sup>®</sup> /Demadex <sup>®</sup> (Торасемід), таблетки, по 20 мг, виробництва Роше Лабораторіз Інк Нью-Джерсі (Roche Laboratories Inc, New Jersey), відповідає критеріям біоеквівалентності відносно швидкості та об'єму абсорбції препарату в умовах прийому натщесерце відповідно до критеріїв, визначених у протоколі.		

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)

  
  
 \_\_\_\_\_ (підпис)  
Сайлен Раджендра Прасад  
 (П. І. Б.)

{Порядок доповнено новим Додатком 30 згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1528 від 27.06.2019}