

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 **АТОРИС® ПЛЮС, таблетки вкриті плівковою оболонкою,**
(за наявності - номер **10 мг/10 мг**
реєстраційного посвідчення): **АТОРИС® ПЛЮС, таблетки вкриті плівковою оболонкою**
10 мг/20 мг
АТОРИС® ПЛЮС, таблетки вкриті плівковою оболонкою
10 мг/40 мг
АТОРИС® ПЛЮС, таблетки вкриті плівковою оболонкою
10 мг/80 мг

1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або
планується реєстрація Генеричний лікарський засіб

2) проведені дослідження ☐ так ☒ ні якщо ні, обґрунтувати
Фармакодинамічні фармакокінетичні та токсикологічні
властивості діючих речовин езетиміб /аторвастатин добре
відомі. Тому додаткові дослідження не потрібні.

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

3) генотоксичність: /
in vitro

in vivo (включаючи додаткову /
оцінку з токсикокінетики)

ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
МЕНЕДЖЕР ВІДДІЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ЖЕРНОВА Л М
21 04 2026

ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ
М. Київ • Україна • Товариство
з обмеженою відповідальністю
«КРКА УКРАЇНА»

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 вводиться
потомству (несстатевозрілим
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

Фармакодинамічні, фармакокінетичні та токсикологічні властивості периндоприлу та амлодипіну добре відомі. Подальші доклінічні дослідження не потрібні. Скорочене застосування дозволяє уникнути необхідності повторних тестів на тваринах. Таким чином, доклінічний огляд базується на огляді даних, наявних у кількох наукових базах даних або опублікованих щодо активних інгредієнтів.

Заявник (власник
реєстраційного посвідчення)

(підпис)

Яня Рецель

(П. І. Б.)



Штамп: КРКА

КРКА

Товарна здравіл д.д. (KRKA

Tovarna zdravil, d.d.),

Ново место, Словенія (Novo
mesto, Slovenia)

2521



ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
МЕНЕДЖЕР ВІКАЛІ
РЕЄСТРАЦІ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ЖЕРНОВА Л М

21 04 2026

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)	АТОРИС® ПЛЮС, таблетки вкриті плівковою оболонкою 10 мг/10 мг АТОРИС® ПЛЮС, таблетки вкриті плівковою оболонкою 10 мг/20 мг АТОРИС® ПЛЮС, таблетки вкриті плівковою оболонкою 10 мг/40 мг АТОРИС® ПЛЮС, таблетки вкриті плівковою оболонкою 10 мг/80 мг
2. Заявник	КРКА, д.д. Ново место Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія
3. Виробник	КРКА, д.д. Ново место Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	КОД ДОСЛІДЖЕННЯ КРКА: 23-751 Дослідження біодоступності однократного прийому двох препаратів езетиміб /аторвастатин 10 мг/80 мг у вигляді таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у здорових суб'єктів натщесерце Протокол: 2023-5472, версія 1.0, 01 червня 2023
6. Фаза клінічного випробування	дослідження біоеквівалентності
7. Період проведення клінічного випробування	17.06.2023 – 16.08.2023
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Канада
9. Кількість осіб, які брали участь у дослідженні	Заплановано: 70 Фактична кількість: 67
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою дослідження була оцінка біоеквівалентності загального езетимібу та аторвастатину з досліджуваного препарату (Лікування А) порівняно з референтним препаратом (Лікування Б) після одноразового прийому здоровими суб'єктам натщесерце. Іншою метою цього дослідження було оцінити безпеку та переносимість досліджуваних методів лікування.
11. Дизайн клінічного випробування	Це було одноцентрове, рандомізоване, однодозове, відкрите, двостороннє перехресне дослідження біоеквівалентності
12. Основні критерії включення	Учасники дослідження повинні бути здоровими, чоловічої або жіночої статі, дорослими, які не палять, від ≥ 18 до ≤ 65 років; з індексом маси тіла (ІМТ) $> 18,5$



	та <30,0 кг/м ² та масою тіла ≥50,0 кг для чоловіків та ≥45,0 кг для жінок. Процедури скринінгу включали інформовану згоду, критерії включення/виключення, історію хвороби та прийому ліків, демографічні дані, виміри тіла, вимірювання життєво важливих показників, 12-канальну електрокардіограму (ЕКГ), фізичне обстеження, скринінгом сечі на наркотики, тестом на вагітність у сечі (жінки), тестом на котинін у сечі та клінічними лабораторними аналізами (біохімією, гематологічними, серологічними та аналізом сечі).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Аторис Плюс 10 мг/80 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою (Виробник: КРКА, д.д.Ново место, Словенія, ЄС) Доза: 10 мг/80 мг (одна комбінована таблетка) Спосіб застосування: перорально натщесерце
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Атозет® 10 мг/80 мг (Езетиміб/Аторвастатин) таблетки, вкриті плівковою оболонкою Доза: 10 мг/80 мг (одна комбінована таблетка) Спосіб застосування: перорально натщесерце
15. Супутня терапія	Обмеження застосовувалися для уникнення можливого впливу на препарат. Учасники дослідження були здоровими і, отже, не приймали жодних ліків раніше. Дослідник міг запросити призначення супутньої медикаментозної терапії (СЛТ) або немедикаментозної терапії (НМТ) у відповідь на побічні ефекти. Одному (1) учаснику (1,4% учасників, які отримували дозу) було призначено супутню медикаментозну терапію (ацетамінофен) для лікування побічного ефекту (головного болю). Під час валідації біоаналітичного методу було показано, що ацетамінофен не впливає на час утримування аналіту. Отже, супутнє застосування ацетамінофену не вплинуло на достовірність результатів аналізу.
16. Критерії оцінки ефективності	90% геометричного довірчого інтервалу відносно середнього значення AUC ₇₂ та C _{max} езетимібу та AUC _t і C _{max} аторвастатину досліджуваного препарату до референтного препарату має бути між 80,00 і 125,00%.
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні ефекти (ПЕ), вимірювання життєво важливих показників, стандартні лабораторні дослідження та тест сечі на вагітність.
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз (ANOVA) (PROC GLM) проводили на логарифмічно трансформованій плазмі езетимібу AUC ₇₂ та C _{max} та аторвастатину AUC _t , AUC _{inf} і C _{max} . На основі логарифмічно трансформованих даних було розраховано співвідношення геометричних даних для лікування та відповідні 90% довірчих інтервалів (ДІ) AUC _t , AUC ₇₂ , AUC _{inf} і C _{max} були розраховані.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У дослідженні взяли участь 37 чоловіків та 30 — жінок. За етнічною самоідентифікацією 44 учасники належали до білої раси, 10 — до азійської, 11 — до темношкірої, а 2 — до мультирасової групи. Віковий діапазон учасників становив від 18 до 65 років.
20. Результати ефективності	Досліджуваний препарат, таблетки езетимібу/аторвастатину 10 мг/80 мг, вкриті плівковою оболонкою (виробник: Krka, d. d., Ново-место, Словенія, ЄС), продемонстрував еквівалентну швидкість та ступінь абсорбції порівняно з референтним препаратом, Атозетом® 10 мг/80 мг (Езетиміб/Аторвастатин) у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою (власник реєстраційного посвідчення: Organon Healthcare GmbH, Німеччина, ЄС), після одноразового перорального прийому здоровим чоловікам та жінкам, які не палять,

Підпис
ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
МЕНЕДЖЕР ВІДАЛУ
РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ЖЕРНОВА Л М
21 04 2026

[Підпис]

	натщесерце. Можна зробити висновок щодо біоеквівалентності досліджуваного та референтного препаратів щодо загального езетимібу та аторвастатину.
21. Результати оцінки безпеки	Загалом під час цього дослідження було зареєстровано 27 побічних ефектів, що виникли під час лікування (TEAEs), що вразили 20 учасників (28,6% учасників, які отримували дозу). Сімнадцять (17) TEAEs, що вразили 13 учасників (18,6%), були оцінені як пов'язані з препаратом, можливо, з досліджуваним лікарським засобом (IMP). Усі TEAEs були легкими за тяжкістю. Під час проведення цього дослідження не було зареєстровано жодних серйозних побічних ефектів (SAEs).
22. Висновок (заключення)	Досліджувальний препарат, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Езетиміб/Аторвастатин 10 мг/80 мг (КРКА д.д., Ново место, Словенія, ЄС), продемонстрував еквівалентну швидкість та ступінь абсорбції порівняно з референтним препаратом, Атозет® 10 мг/80 мг (Езетиміб/Аторвастатин) таблетки, вкриті плівковою оболонкою (Органон Хелскер ГмбГ, Німеччина), після одноразового перорального прийому здоровим суб'єктам, які не палить чоловічої та жіночої статі натщесерце. Біоеквівалентність була підтверджена як для загального езетимібу, так і для аторвастатину. Обидва препарати характеризувалися належним профілем безпеки та доброю переносимістю; під час дослідження нових проблем із безпекою не виявлено.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

(підпис)
Яня Рецель
(П. І. Б.)



Штамп: КРКА

КРКА

Товарна здравіл д.д. (KRKA Tovarna
zdravil, d.d.),

Ново место, Словенія (Novo mesto,
Slovenia)

2521



1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):

Ezetimibe/Atorvastatin 10 mg/10 mg film-coated tablets,
Ezetimibe/Atorvastatin 10 mg/20 mg film-coated tablets,
Ezetimibe/Atorvastatin 10 mg/40 mg film-coated tablets,
Ezetimibe/Atorvastatin 10 mg/80 mg film-coated tablets

1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned

Generic medicinal product

2) the undertaken study:

o yes X no if not explain

Pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological properties of active substances ezetimibe/atorvastatin are well known. Therefore, additional studies are not required.

2. Pharmacology:

1

1) primary pharmacodynamics

1

2) secondary pharmacodynamics

1

3) safety pharmacology

1

4) pharmacodynamic interactions

/

3. Pharmacokinetics:

1) analytical methods and reports concerning their validation

/

2) absorption

/



3) distribution	/
4) metabolism	/
5) excretion	/
6) pharmacokinetic interactions (preclinical)	/
7) other pharmacokinetic studies	/
4. Toxicology:	
1) single-dose toxicity	/
2) toxicity in case of repeated injections	/
3) genotoxicity: <i>in vitro</i>	/
<i>in vivo</i> (including additional toxicokinetic assessment)	/
4) carcinogenicity:	/
long-term studies	/
short-term or medium-term studies	/
additional research	/
5) reproductive toxicity and toxic effects on offspring development:	/
impact on fertility and early embryonic development	/
embryotoxicity	/
prenatal and postnatal toxicity	/



studies in which the medicine is administered to offspring (non-mature animals) and/or evaluated for long-term effects /

6) local tolerability /

7) additional toxicity studies: /

antigenicity (antibody formation) /

immunotoxicity /

study of mechanisms of action /

drug dependance /

metabolite toxicity /

toxicity of impurities /

other /

5. Conclusions on preclinical study

Based on the available data of the individual compounds, preclinical data on the ezetimibe/atorvastatin combination and data from a comparable combination product there are no causes for significant toxicological concern for ezetimibe/atorvastatine combination.

Applicant (holder of registration certificate)


(signature)

Janja Recelj

(Name)



Annex 30

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

Clinical research report

1. Name of medicinal product (if available – number of registration certificate):	Atoris® Plus 10 mg/10 mg film-coated tablets, Atoris® Plus 10 mg/20 mg film-coated tablets, Atoris® Plus 10 mg/40 mg film-coated tablets, Atoris® Plus 10 mg/80 mg film-coated tablets				
2. The applicant	Krka, d.d., Novo mesto Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto Slovenia				
3. Manufacturer	Krka, d.d., Novo mesto Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto Slovenia				
4. the undertaken study:	☒	yes	☐	no	if not explain
1) the type of medicinal product for which the registration was made or planned	Generic medicinal product				
5. Full name of clinical research, coded number of clinical research	KRKA's STUDY CODE: 23-751 A Single-Dose, Bioequivalence Study of Two Formulations of Ezetimibe/Atorvastatin 10 mg/80 mg Film-Coated Tablets under Fasting Conditions Protocol: 2023-5472, version 1.0, June 01 2023				
6. Phase of clinical research	bioequivalence study				
7. Time frame of clinical research	17.06.2023 – 16.08.2023				
8. Countries where the clinical research was conducted	Canada				
9. The number of persons under investigation:	Planned: 70 Completed: 67				
10. Purpose and secondary objectives of the clinical research	The primary objective of this study is to evaluate the bioequivalence of total ezetimibe and atorvastatin from the Test Product (Treatment A) versus the Reference Product (Treatment B) after a single dose in healthy subjects under fasting conditions. The secondary objective of this study is to evaluate the safety and tolerability of the study treatments				
11. Clinical research design	open-label, single-dose, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, crossover, bioequivalence study				

CONFIDENTIAL



12. Main inclusion criteria	The study population included non-smoking, male, and female subjects, 18 to 65 years of age, with a body mass index ≥ 18.5 to ≤ 30 kg/m ² , who were deemed healthy based upon a medical history, 12-lead electrocardiogram (ECG), laboratory evaluation (hematology, biochemistry, serology, and urinalysis), physical examination, vital signs measurements (blood pressure [BP], pulse rate [PR], respiration rate [RR], and temperature). At screening, eligible subjects did not test positive for urine cotinine or urine drugs of abuse, and female subjects were not pregnant.
13. Test medicinal product, method of administration, strength	Atoris® Plus 10 mg/80 mg, film-coated tablets (Manufacturer: Krka d. d., Novo mesto, Slovenia, EU) Strength: 10 mg/80 mg (one combination tablet) Mode of Administration: Oral under fasting conditions
14. Reference substance, dose, method of administration, strength	Atozet® 10 mg/80 mg (Ezetimibe/Atorvastatin) film coated tablets Strength: 10 mg/80 mg (one combination tablet) Mode of Administration: Oral under fasting conditions
15. Concomitant therapy	Restrictions applied in order to avoid possible effects on drug Subjects enrolled in this study were healthy and, therefore, were not using any prior medications. The investigator could request the administration of concomitant drug therapy (DT) or non-drug therapy (NDT) in response to AEs. One (1) subject (1.4% of subjects dosed) was administered concomitant drug therapy (acetaminophen) for the treatment of an AE (headache). Acetaminophen was shown during validation of the bioanalytical method, to exert no interference effects on analyte retention times. Consequently, the concomitant use of acetaminophen had no impact on the integrity of the assayed results.
16. Efficacy evaluation criteria	The 90% CIs of the relative mean plasma total ezetimibe AUC ₇₂ and C _{max} and atorvastatin AUC _t and C _{max} of the Test to Reference Products should be between 80.00 and 125.00%.
17. Safety assessment criteria	An assessment of safety was based primarily on the incidence, frequency, and severity of adverse events (AEs).
18. Statistical methods	Analysis of variance (ANOVA) (PROC GLM) was performed on log transformed plasma total ezetimibe AUC ₇₂ , and C _{max} , and atorvastatin AUC _t , AUC _{inf} , and C _{max} . Based on log transformed data, ratios of the geometric means for treatments and the corresponding 90% confidence intervals (CIs) were calculated for AUC _t , AUC ₇₂ , AUC _{inf} , and C _{max} .
19. Demographic indicators of the population study (gender, age, race, etc.)	There were 37 males and 30 females. Of these 44 were White, 10 Asian, 11 Black and 2 Multiracial. Participants were aged between 18 and 65 years.

ЗГІДНО З ОРІГІНАЛОМ
МЕНЕДЖЕР ВІДАННЯ
РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ЖЕРНОВА Л М

21 04 2026

CONFIDENTIAL



20. Efficiency results	The Test Product, Ezetimibe/Atorvastatin 10 mg/80 mg film-coated tablets (Manufacturer: Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia, EU), exhibited equivalent rate and extent of absorption compared to the Reference Product, Atozet® 10 mg/80 mg (Ezetimibe/Atorvastatin) film coated tablets (MAH: Organon Healthcare GmbH, Germany, EU), after a single, oral dose in healthy, non-smoking, male and female subjects under fasting conditions. Bioequivalence of the Test and Reference Products can be concluded with respect to total ezetimibe and atorvastatin.
21. Safety results	A total of 27 treatment-emergent adverse events (TEAEs) affecting 20 subjects (28.6% of subjects dosed) were reported during this study. Seventeen (17) TEAEs, affecting 13 subjects (18.6%) were assessed as being drug-related, possible relationship to the investigational medicinal product (IMP). All TEAEs were mild in severity. No serious adverse events (SAEs) were reported during the conduct of this study.
22. Conclusion (evaluation)	Ezetimibe/Atorvastatin 10 mg/80 mg film-coated tablets (Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia) demonstrated equivalent absorption rate and extent to the Reference Product, Atozet® 10 mg/80 mg (Organon Healthcare GmbH, Germany), following a single oral dose under fasting conditions. Bioequivalence was confirmed for both total ezetimibe and atorvastatin. Both treatments were safe and well tolerated, with no new safety concerns identified during the study.

Applicant
(holder of
registration
certificate)


Janja Recelj

(signature)

(Name)

ЗГІДНО З ОРИГІНАЛОМ
МЕНЕДЖЕР ВІДІЛ
РЕЄСТРАЦІЇ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ЖЕРНОВА Л М
21 04 2026

ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ
М. Київ * Україна *
«КРКА УКРАЇНА»
Товариство з обмеженою відповідальністю



CONFIDENTIAL