

### Non-clinical Trials Report

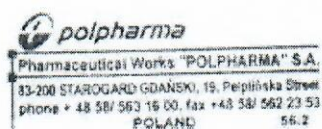
1. Name of the medicinal product (number of registration certificate, if available):	ATORVASTEROL COMBI Atorvastatin calcium+ Ezetimibe; 10 mg+10 mg, 20 mg+10 mg, 40 mg+10 mg, tablets
1) type of the medicinal product, by which registration was conducted or planned	Tablets
2) Trials conducted	Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> if No, then justification
<p>No nonclinical studies for ATORVASTEROL COMBI were conducted by the applicant. Since equivalence in biopharmaceutic quality between the new FDC and both reference medicinal products was demonstrated bridging of preclinical tests and of clinical trials associated with the reference medicinal products is applicable. The non-clinical overview provides the evidence base for the relevant contribution of both active substances to the desired therapeutic effect (efficacy and/or safety) and the positive benefit-risk for the new FDC.</p> <p>Characteristics of the individual substances are well known and long-term clinical trial data of these substances in treatment of hypercholesterolaemia or mixed hyperlipidaemia is available from the open scientific literature.</p> <p>Requirements related to Guideline on the non-clinical development of fixed combinations of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/258498/2005) were taken into consideration.</p>	
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 (nonclinical)	
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)	
4) Carcinogenicity:	
long-term studies	
short-term studies or mid-term studies	
additional studies	
5) reproductive toxicity and toxic effects on posterity development:	
effects on fertility and early embryonic development	
embryotoxicity	
prenatal and postnatal toxicity	
studies in which medication is administered to the posterity (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	

Małgorzata Brud  
*Małgorzata Brud*  
RA Business Partner

(signature)

Applicant (Marketing Authorization Holder)



Małgorzata Brud, Regulatory Affairs Business Partner

(name, surname, 2<sup>nd</sup> surname)

ДИРЕКТОР ДЕПАРТАМЕНТУ  
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ  
ЧУРУТА І.М.



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):	АТОРВАСТЕРОЛ КОМБІ Аторвастатин кальцію та Езетиміб; 10 мг+10 мг, 20 мг+10 мг, 40 мг+10 мг, таблетки
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Таблетки
2) Проведені дослідження <input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати	
<p><i>Жодних доклінічних досліджень лікарського засобу АТОРВАСТЕРОЛ КОМБІ заявник не проводив. Оскільки було доведено еквівалентність біофармацевтичної якості нової комбінації фіксованих доз лікарського засобу та обох референтних лікарських засобів, було продемонстровано можливість поєднання доклінічних досліджень та клінічних випробувань, пов'язаних з референтними лікарськими засобами. Огляд доклінічних даних забезпечує доказову базу щодо доведеної однакової терапевтичної ефективності обох діючих речовин (за властивостями з точки зору безпеки та/або ефективності) та співвідношення ризиків та очікуваного позитивного ефекту нової комбінації фіксованих доз лікарського засобу.</i></p> <p><i>Характеристики окремих лікарських речовин добре відомі, а дані довготривалих клінічних випробувань цих речовин щодо лікування гіперхолестеринемії або змішаної гіперліпідемії доступні в опублікованій науковій літературі.</i></p> <p><i>Також були враховані вимоги Керівництва з доклінічної розробки лікарських засобів з фіксованою комбінацією (ЕМЕА/СНМР/SWP/25 8498/2005).</i></p>	
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)	-

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)

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)	-
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	-

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)

дослідження механізмів дії	-
лікарська залежність	-
токсичність метаболітів	-
токсичність домішок	-
інше	-
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	-

[Штамп: Малгожата Брут (Małgorzata Brut)

/Підпис/

Діловий партнер з нормативно-правових питань]

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

\_\_\_\_\_

(підпис)

Малгожата Брут (Małgorzata Brut), Діловий партнер з нормативно-правових питань

\_\_\_\_\_

(П. І. Б.)

[Штамп: Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А.»  
(Pharmaceutical Works Polpharma S.A.)  
вул. Пельплиньська 19, 83-200, Старогард Гданьски  
Тел. + 48 58/563 16 00, факс . + 48 58/562 23 52  
ПОЛЬЩА]



ДИРЕКТОР ДЕПАРТАМЕНТУ 3  
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ  
ЧУРУТА І.М.

*[Handwritten signature]*

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)	АТОРВАСТЕРОЛ КОМБІ Аторвастатин кальцію та Езетиміб; 10 мг+10 мг, 20 мг+10 мг, 40 мг+10 мг, таблетки
2. Заявник	Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А.» (Pharmaceutical Works Polpharma S.A.), Польща
3. Виробник	Виробництво, пакування, контроль та випуск серії лікарського засобу: <i>Хенніг Арцнайміттель ГмбХ &amp; Ко КГ., Німеччина</i>  Контроль мікробіологічної чистоти лікарського засобу: <i>МікроБіологі Кремер ГмбХ</i>
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> <u>Х так</u> <input type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Фіксована комбінація
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Моноцентричне, відкрите, рандомізоване, з одним дозуванням (силою дії) та двома схемами лікування, перехресне з двома періодами і двома послідовностями клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарського засобу фіксованої комбінації для перорального застосування, що містить атовастатин по 80 мг та езетиміб по 10 мг та референтної комбінації вільних (окремих) ЛЗ, що містить атовастатин по 80 мг та езетиміб по 10 мг за участю здорових добровольців при однократному прийомі натщесерце.  IPRC код дослідження: EZAT-T0617/26
6. Фаза клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності, Фаза I

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)

7. Період проведення клінічного випробування	Скринінг: 09/09/2017 Зарахування: 13/09/2017 Період I: 13/09/2017 Перший зареєстрований пацієнт: 13/09/2017 Період II: 27/09/2017 Останній зареєстрований пацієнт: 30/09/2017
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Йорданія
9. Кількість досліджуваних	Для проходження скринінгу дослідження запросили 113 здорових добровольців чоловічої статі; Після проходження скринінгу у I період дослідження були прийняті 63 здорових добровольця, 60 здорових добровольців продовжили участь у I періоді дослідження та приймали ЛЗ, 57 здорових добровольця продовжили участь у II періоді дослідження, приймали ЛЗ та завершили дослідження.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета Мета клінічного дослідження - довести біоеквівалентність лікарського засобу аторвастатин та езетиміб фіксованої комбінації та референтної комбінації вільних (окремих) ЛЗ шляхом порівняльного вивчення їх біодоступності при прийомі натще здоровими добровольцями.  Вторинна мета: Вторинна мета – порівняти переносимість та безпеку ЛЗ за даними клінічних лабораторних тестів (на початку та наприкінці випробування) та реєстрація небажаних явищ та/або побічних реакцій ЛЗ.
11. Дизайн клінічного випробування	Проведено відкрите, рандомізоване, перехресне з двома періодами і двома послідовностями клінічне дослідження з оцінки порівняльної біодоступності лікарського засобу з фіксованою дозою атоvastатин/ езетиміб (1 таблетка містить аторвастатину 80 мг та езетимібу 10 мг) референтному лікарському засобу Сортіс 80 мг (1 таблетка, вкрита оболонкою, містить аторвастатину 80

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)

	<p>мг, виробництва «Пфайзер Фарма ГмбХ» (Pfizer Pharma GmbH)), та Езетрол 10 мг (1 таблетка містить езетимібу 10 мг, виробництва «Мерк Шарп і Доум Лімітед» (Merck Sharp &amp; Dohme Limited)), при одноразовому прийомі натще /здоровими добровольцями.</p>
<p>12. Основні критерії включення</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Здорові добровольці чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 55 років (включно).</li> <li>2. Індекс маси тіла (ІМТ) <math>\geq 18,5 \leq 30,0</math> кг/м<sup>2</sup>.</li> <li>3. Результати фізикального обстеження, вітальні показники без значущих відхилень за даними медичного обстеження та стандартних лабораторних показників. Результати медичних демографічних досліджень, проведених за два тижні до початку клінічного дослідження, без значущих відхилень від референтних значень.</li> <li>4. Надання інформованої згоди на участь у дослідженні в письмовій формі</li> </ol>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Лікарський засіб з фіксованою дозою аторвастатин/езетиміб (1 таблетка містить аторвастатину 80 мг та езетимібу 10 мг)</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Референтний лікарський засіб I та референтний лікарський засіб II (лікування B), що застосовуються одночасно: Сортіс 80 мг, 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить аторвастатину 80 мг, виробництва «Пфайзер Фарма ГмбХ» (Pfizer Pharma GmbH). Езетрол 10 мг, 1 таблетка містить езетимібу 10 мг, виробництва «Мерк Шарп і Доум Лімітед» (Merck Sharp &amp; Dohme Limited) Велика Британія.</p>
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>В ході дослідження супутня терапія не була застосована згідно з протоколом дослідження.</p>



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)

16. Критерії оцінки ефективності	Фармакокінетичні параметри розраховували для аторвастатину та вільного (окремого) езетимібу (некон'югованого) та загального езетенібу.
17. Критерії оцінки безпеки	Учасників дослідження попросили інформувати клінічний персонал про будь-які побічні явища (ПЯ)/побічної реакції (ПР) одразу після їх виникнення. Крім того, лікарю, який проводив дослідження, було доручено перевіряти пацієнтів на наявність будь-яких побічних реакцій через визначені проміжки часу (перед введенням дози ЛЗ, через 1:00, 2:00, 3:00, 4:00, 6:00, 8:00, 10:00 та 12:00 годин після введення досліджуваного ЛЗ). Лікар-дослідник уважно спостерігав за пацієнтами щодо ПР/ПЯ і вживав усіх необхідних діагностичних чи лікувальних дій, керуючись в першу чергу інтересами та потребами пацієнта.
18. Статистичні методи	<p><u>Довірчі інтервали та оцінка біоеквівалентності</u></p> <p>Для оцінки біоеквівалентності досліджуваного лікарського засобу референтному лікарському засобу розраховано 90% ДІ відношення геометричних середніх значень показників <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0 \rightarrow t}</math> для аторвастатину і <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0 \rightarrow 72}</math> для вільного (окремого) езетимібу (некон'югованого) та загального езетенібу. Довірчі інтервали (ДІ) будуть виражені у відсотках відносно середніх значень референтного складу ЛЗ.</p> <p>Лікарські засоби вважаються біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для геометричного середнього, обчисленого для індивідуальних відносин логарифмічно перетворених значень параметрів первинних кінцевих точок <math>AUC_{0 \rightarrow t}</math> і <math>C_{max}</math> для аторвастатину до параметрів <math>C_{max}</math> та <math>AUC_{0 \rightarrow 72}</math> для вільного (окремого) езетимібу (некон'югованого) та загального езетенібу, знаходиться в діапазоні 80,00–125,00%.</p> <p>Дані орто- та пара-гідроксильованих метаболітів аторвастатину надаються як підтверджуючі докази порівнянного терапевтичного ефекту у пацієнта. Для метаболітів необхідно надати такі дані: індивідуальні та</p>

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)

	середні концентрації та індивідуальні та середні фармакокінетичні параметри.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Стать: пацієнти чоловічої статі Раса: Близькосхідна/Європейська Вік: 30±9,72 років Зріст: 175 ± 7,13 см Вага: 73 ± 11,65 кг Індекс маси тіла: 23,9 ± 3,64 кг/м2
20. Результати ефективності	Розраховані 90% ДІ для відношення геометричних середніх значень $C_{max}$ і $AUC_{0-t}$ для лікарських засобів нової фіксованої комбінації та референтних комбінації задовольняють критерій біоеквівалентності 80,00–125,00%.
21. Результати безпеки	Усі здорові добровольці відповідали критеріям включення/виключення, зазначеним у протоколі дослідження. До початку дослідження очікуваний ризик і незручності були зважені стосовно очікуваної користі для досліджуваних (пацієнтів/здорових добровольців). Права, безпека та благополуччя досліджуваного (пацієнта/здорового добровольця) завжди переважають над інтересами науки і суспільства. Уся медична допомога та медичні рішення надавалися та приймалися від імені пацієнтів/здорових добровольців під повним наглядом головного дослідника. До початку дослідження стан здоров'я усіх пацієнтів/здорових добровольців відповідав критеріям включення/виключення. Лікарем-дослідником не було відзначено клінічно вагомих відхилень під час оцінки лабораторних аналізів (біохімія, гематологія та аналіз сечі), що були схвалені Експертною радою медичного закладу. Результати дослідження з виявлення серологічних маркерів були негативними для зареєстрованих пацієнтів/здорових добровольців.

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)

	<p>Під час дослідження у трьох пацієнтів/здорових добровольців було зареєстровано небажані явища (НЯ) (головний біль). Згідно з рішенням головного дослідника, це НЯ не впливатиме на здоров'я пацієнтів/здорових добровольців, якщо у пацієнтів спостерігається одужання без залишкових явищ.</p> <p>Під час проведення дослідження не було зафіксовано летальних випадків та серйозних НЯ.</p>
22. Висновок (заключення)	Біоеквівалентність досліджуваного лікарського засобу і препаратів порівняння доведено

Заявник заявляє, що біоеквівалентність, продемонстрована для сили дії (дозування) 80 мг+10 мг, може застосовуватися для нижчих сил дії (дозування) ЛЗ.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)



ДИРЕКТОР ДЕПАРТАМЕНТУ З  
РЕГУЛЯТОРНИХ ПИТАНЬ  
ЧУРУТА І.М.