

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

|  |   |
|--|---|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення): | Ліпстер® Мінт, крем 5%, 5 г   |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація       | Гібридний лікарський засіб  |
| 2) проведені дослідження:  | <input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні    якщо ні, обґрунтувати  |
| 2. Фармакологія:   |   |
| 1) первинна фармакодинаміка  | Відповідно до Наказу МОЗ України №426 від 26.08.2005 р. (в діючій редакції) реєстраційні досьє на гібридні лікарські засоби мають містити посилання на результати доклінічних досліджень референтного препарату та частково нові дані. Тому доклінічні дослідження фармакології діючої речовини не проводились. |
| 2) вторинна фармакодинаміка  |   |
| 3) фармакологія безпеки  |   |
| 4) фармакодинамічні взаємодії  |   |
| 3. Фармакокінетика:  |   |
| 1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації                              | Доклінічні дослідження фармакокінетики діючої речовини не проводились через наявні результати вивчення кінетики референтного препарату (Наказ МОЗ України №426 від 26.08.2005 р.)   |
| 2) всмоктування  |   |
| 3) розподіл  |   |
| 4) метаболізм  |   |
| 5) виведення   |   |
| 6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)                                     |   |
| 7) інші фармакокінетичні дослідження   |   |
| 4. Токсикологія:   |   |
| 1) токсичність у разі одноразового введення                                    | Відповідно до Наказу МОЗ України №426 від 26.08.2005 р. (в діючій редакції) реєстраційні досьє на гібридні лікарські  |

|   |  |
|---|--|
| 2) токсичність у разі повторних введень   | <p>засоби мають містити посилання на результати доклінічних досліджень референтного препарату та частково нові дані. Тому загальні токсикологічні дослідження ЛЗ «Ліпстер Мінт<sup>®</sup>, крем 5%, 5 г » не проводились. Через зміни в складі допоміжних речовин проводилось лише дослідження місцевої переносимості.</p>  |
| 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  | <p>Доклінічне дослідження місцево-подразнювальної дії лікарського засобу «Ацикловір з ментолом» (діючих і допоміжних речовин), крем 5% туба 5 г, виробництва АТ «Фармак» продемонструвало:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Відмінності в реактивності шкіри кролів за умови нанесення основи крему чи крему з лікарським засобом відсутні.</li> <li>2. Нанесення усіх досліджуваних зразків (крем «Ацикловір з ментолом», основа крему «Ацикловір з ментолом», основа крему «Ацикловір», крем «Ацикловір») на непошкоджену шкіру супроводжується певним підвищенням індексу сумарного значення ступеня реакції-</li> </ol> |



|  |   |
|--|---|
|  | <p>відповіді на подразнення та визначений як «незначний» із максимумом на 11 добу.</p> <p>3. Нанесення усіх досліджуваних зразків на ділянку шкіри із локальним висіченням супроводжується більш раннім у часі підвищенням індексу сумарного значення ступеня реакції-відповіді на подразнення – визначений як «незначний» із максимумом на 7 добу.</p> <p>4. Оцінка місцево-подразнювальної дії ЛЗ крем «Ацикловір з ментолом» за показником зміни локальної температури не виявила відмінності у температурі між групами: отримані значення температури кожної із дослідних груп знаходяться в діапазоні коливань значень локальної температури контрольної ділянки шкіри.</p> <p>5. Оскільки відмінності між групами за усіма дослідженими показниками місцево-подразнювальної дії не виявлено, зроблено висновок, що прояв місцево-подразнювальної дії, визначеної як «незначна», зумовлений компонентами основи крему. Присутність ментолу у концентрації 1% у складі допоміжних речовин крему «Ацикловір з ментолом» не впливає на прояв місцево-подразнювальної дії лікарського засобу.</p> <p>За результатами, отриманими в процесі вивчення місцево-подразнювальної дії ЛЗ крем «Ацикловір з ментолом», за показником індексу сумарного значення ступеня реакції-відповіді на подразнення усі досліджені зразки проявляють незначну місцево-подразнювальну дію. Розрахований середній бал шкірно-подразнювальної дії знаходиться у діапазоні 0,5-1,4 згідно таблиці «Ступінь реакції-відповіді на подразнення у кроликів».</p> |
| <p>7) додаткові дослідження токсичності:</p> <p>антигенність (утворення антитіл)</p> <p>імунотоксичність</p> <p>дослідження механізмів дії</p> <p>лікарська залежність</p> <p>токсичність метаболітів</p> <p>токсичність домішок</p> <p>інше</p> | <p>Додаткові доклінічні дослідження не проводились відповідно до Наказу МОЗ України №426 від 26.08.2005 р. (в діючій редакції): реєстраційне досьє на гібридний лікарській засіб містить посилання на результати доклінічних досліджень референтного препарату.</p>   |
| <p>5. Висновки щодо доклінічного вивчення</p>  | <p>Ґрунтуючись на результатах дослідження місцевої переносимості, доведено, що присутність ментолу у концентрації 1% у складі допоміжних речовин ЛЗ «Ліпстер® Мінт, крем 5%, 5 г» не змінює прояв</p>   |

|  |   |
|--|---|
|  | місцевоподразнювальної дії лікарського засобу і його дія аналогічна референтному препарату «Зовіракс, крем, 5%», виробництва «Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед», Великобританія. |
|--|---|

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)

  
\_\_\_\_\_  
(підпис)  
*Зарєткі А. В.*  
\_\_\_\_\_  
(П. І. Б.)



## ЗВІТ про клінічне випробування

|   |  |
|---|--|
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення) | Ліпстер® Мінт, крем 5%, 5 г  |
| 2. Заявник  | АТ «Фармак»  |
| 3. Виробник   | АТ «Фармак»  |
| 4. Проведені дослідження:   | так    ні    якщо ні, обґрунтувати<br><input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>   |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація      | Гібридний лікарський засіб   |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування | Багатоцентрове, відкрите, рандомізоване дослідження ефективності та безпеки препарату АСМ01, крем 5%, виробництва АТ «Фармак», Україна, в порівнянні з препаратом Зовіракс, крем 5%, виробництва «Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед», Великобританія, у пацієнтів з неускладненим герпетичним везикулярним дерматитом, викликаним вірусом простого герпесу.<br>FK/АСМ-01   |
| 6. Фаза клінічного випробування   | ІІІ фаза   |
| 7. Період проведення клінічного випробування                                  | з 18.09.2020 р. по 27.12.2020 р.   |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування                               | Україна  |
| 9. Кількість досліджуваних  | запланована: 96 пацієнтів<br>фактична: 96 пацієнтів  |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування                             | Оцінити ефективність і безпеку застосування препарату АСМ01, крем 5%, виробництва АТ «Фармак», Україна, в порівнянні з препаратом Зовіракс, крем, 5%, виробництва «Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед», Великобританія, у пацієнтів з неускладненим герпетичним везикулярним дерматитом, викликаним вірусом простого герпесу.<br>Довести, що ефективність препарату АСМ01, крем 5%, виробництва АТ «Фармак», Україна, не поступається ефективності препарату Зовіракс, крем, 5%, виробництва «Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед», Великобританія, при лікуванні пацієнтів з неускладненим герпетичним |

|   |   |
|---|---|
|   | везикулярним дерматитом, викликаним вірусом простого герпесу.   |
| 11. Дизайн клінічного випробування                                | Багатоцентрове, відкрите, рандомізоване, з активним контролем, у паралельних групах.  |
| 12. Основні критерії включення                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ пацієнти чоловічої та жіночої статі у віці від 18 до 65 років;</li> <li>▪ пацієнти з клінічними проявами неускладненого герпетичного везикулярного дерматиту, викликаного вірусом простого герпесу (herpes simplex labialis), що звернулися до лікаря протягом 24 годин після появи перших герпетичних пухирців (везикул);</li> <li>▪ принаймні, 3 рецидиви типового ураження герпесом протягом останнього року;</li> <li>⇒ щонайменше, половина рецидивів характеризувалась попередніми впізнаними продромальними симптомами: свербіж, почервоніння, печіння, поколювання або відчуття подразнення;</li> <li>⇒ щонайменше, половина продромальних симптомів супроводжувалася класичними ознаками: везикула, ерозія, та/або тверда кірка;</li> <li>▪ для жінок репродуктивного віку - негативний результат тесту на наявність вагітності, а також використання надійних методів контрацепції протягом періоду лікування;</li> <li>▪ для чоловіків - використання надійних методів контрацепції протягом періоду лікування;</li> <li>▪ інформована письмова згода пацієнта на участь у випробуванні.</li> </ul> |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | <p>АСМ01, крем 5%, виробництва АТ «Фармак», Україна<br/> <u>Діюча речовина:</u> aciclovir.</p> <p>1 г крему містить ацикловіру мікронізованого у перерахуванні на 100% суху речовину 50 мг.</p> <p><u>Допоміжні речовини:</u> левоментол, парафін білий м'який, парафін рідкий, спирт цетостеарилловий (тип А) емульгований, пропіленгліколь, полоксамер, диметикон, вода очищена.</p> <p>Застосовується місцево, на уражені ділянки шкіри, 5 разів на добу, приблизно з рівними інтервалами часу між застосуванням, за винятком нічного часу. Курс лікування - 10 днів. Лікування може бути припинено раніше, ніж через 10 днів, у разі загоєння первинних уражень (повне відторгнення кірок, епітелізація).</p>   |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії      | <p>Зовіракс, крем 5%, виробництва «Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед», Великобританія.</p> <p><u>Діюча речовина:</u> aciclovir.</p> <p>1 г крему містить ацикловіру 50 мг.</p> <p><u>Допоміжні речовини:</u> Пропіленгліколь, парафін м'який білий, олія мінеральна, спирт цетостеарилловий, арлацел 165, полоксамер, натрію лаурилсульфат, диметикон, вода очищена.</p>  |



|   |  |
|---|--|
|   | Застосовується місцево, на уражені ділянки шкіри, 5 разів на добу, приблизно з рівними інтервалами часу між застосуванням, за винятком нічного часу. Курс лікування - 10 днів. Лікування може бути припинено раніше, ніж через 10 днів, у разі загоєння первинних уражень (повне відторгнення кірок, епітелізація).  |
| 15. Супутня терапія   | Протягом всього дослідження пацієнти могли отримувати препарати для лікування супутніх захворювань, крім тих, які заборонені протоколом.   |
| 16. Критерії оцінки ефективності  | Час (дні) від початку лікування до загоєння первинних уражень (повне відторгнення кірок та епітелізація ділянки ураження; при цьому, залишкова еритема або пігментація можуть зберігатися).  |
| 17. Критерії оцінки безпеки   | Оцінка безпеки і переносимості.<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- частота випадків і вираженість ПЯ/ПР та серйозних ПЯ/ПР у процесі дослідження;</li> <li>- лабораторні показники загального аналізу крові та загального аналізу сечі на 10 день дослідження.</li> </ul>   |
| 18. Статистичні методи  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Методи описової статистики</li> <li>- критерій Шапіро-Уїлка;</li> <li>- критерій Стьюдента;</li> <li>- критерій Манна -Уїтні;</li> <li>- критерій Фішера;</li> <li>- двохфакторний дисперсійний аналіз за змішаною моделлю;</li> <li>- Оцінка ефективності, що не поступається по відношенню до препарату порівняння з використанням підходу, заснованого на довірчих інтервалах;</li> </ul>  |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | У дослідження були включені пацієнти європеїдної раси, чоловіки (20,8 %) та жінки (79,2 %) віком від 18 до 65 років (середній вік = 43,99 роки).   |
| 20. Результати ефективності   | Так як статистичним показником, що характеризує групи за головною змінною, є медіана, було визначено наступне:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- час від початку лікування до загоєння первинних уражень як в основній групі так і в групі порівняння становив від 6 до 9 днів. Медіана цього часу була рівною 9 дням в обох групах. Різниця медіан дорівнювала 0,0 днів.</li> <li>- для оцінки 95% ДІ для різниці медіан було застосовано процедуру Ходжеса-Лемана. В результаті, за цією процедурою, нижня границя 95 % ДІ для різниці медіан дорівнювала верхній границі і становила 0 днів. Таким чином можна констатувати, що нижня границя 95% ДІ для різниці медіан (0 днів) є більшою, ніж границя зони ефективності, що не поступається (1,1 дня). Це дозволяє зробити висновок, що ефективність препарату АСМ01, крем 5%, виробництва АТ «Фармак», Україна не</li> </ul> |




|                        |   |
|------------------------|---|
|                        | <p>поступається ефективності препарату Зовіракс, крем, 5%, виробництва «Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед», Великобританія, у пацієнтів з неускладненим герпетичним везикулярним дерматитом, викликаним вірусом простого герпесу, за головною змінною.</p> <p>2. Відмінності між групами за часом від початку лікування до загоєння первинних ознак уражень були статистично незначущими (<math>p = 0,460</math>), що доводить, що ефективність препарату АСМ01 не поступається ефективності препарату Зовіракс.</p> <p>3. Частка пацієнтів, в яких загоєння первинних уражень настало на 6-й день становила 10,4 % в основній групі і 12,5 % в групі порівняння, на 8-й день – 20,8 % в основній групі і 10,4 % в групі порівняння і на 9-й день – 68,8 % в основній групі і 77,1 % в групі порівняння.</p> <p>4. Враховуючи, що границі 95% ДІ, одержані за процедурою Ходжеса-Лемана, співпадали, а, також характер даних (фактично дані приймали 3 значення – 6 днів, 8 днів та 9 днів) було оцінена різниця середніх арифметичних [основна – порівняння] та 95% ДІ для неї. Різниця середніх арифметичних за часом від початку лікування до загоєння первинних уражень становила -0,04 дня (95% ДІ: -0,44 – 0,38 дня). Тобто, нижня границя 95% ДІ для різниці середніх арифметичних (-0,44 дні) є більшою за нижню границю зони ефективності, що не поступається (-1,1 дня). Це також також підтверджує, що ефективність досліджуваного препарату АСМ01 не поступається ефективності препарату порівняння Зовіракс.</p> |
| 21. Результати безпеки | <p>1. В процесі дослідження, як в основній групі, так і в групі порівняння не були зареєстровані будь-які ПЯ/ПР. Досліджуваний препарат АСМ01, як і препарат Зовіракс не викликали алергічних і місцево-подразнюючих реакцій в жодного з пацієнтів.</p> <p>2. В процесі дослідження не було виявлено негативного впливу досліджуваних лікарських засобів на життєво-важливі показники (АТ, ЧСС і температура тіла) в обох групах. Зміни життєво-важливих показників в процесі дослідження були клінічно незначущими, випадковими і не мали системного характеру.</p> <p>3. В процесі дослідження не було виявлено клінічно значущої динаміки лабораторних показників загального аналізу крові (еритроцити, гемоглобін, гематокрит, лейкоцити, тромбоцити та ШОЕ) в обох групах. Зміни цих показників в процесі дослідження мали випадковий</p>  |



|                                  |  |
|----------------------------------|--|
|                                  | <p>характер і були статистично і клінічно незначущими. Вищезазначене свідчить про відсутність негативного впливу досліджуваних лікарських засобів на лабораторні показники загального аналізу крові, як в основній групі, так і в групі порівняння.</p> <p>4. В процесі дослідження не було виявлено клінічно значущої динаміки лабораторних показників загального аналізу сечі, що свідчить про відсутність негативного впливу досліджуваних лікарських засобів на ці показники, як в основній групі, так і в групі порівняння.</p>   |
| <p>22. Висновок (заклучення)</p> | <p>Досліджуваний препарат АСМ01, крем 5%, виробництва АТ «Фармак», Україна, є ефективним засобом в лікуванні пацієнтів з неускладненим герпетичним везикулярним дерматитом, викликаним вірусом простого герпесу.</p> <p>На підставі аналізу даних клінічного дослідження було доведено, що ефективність препарату АСМ01, крем 5%, виробництва АТ «Фармак», Україна, не поступається ефективності препарату Зовіракс, крем, 5%, виробництва «Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед», Великобританія, у пацієнтів з неускладненим герпетичним везикулярним дерматитом, викликаним вірусом простого герпесу.</p> <p>Отримані в процесі дослідження дані, свідчать про безпеку та добру переносимість досліджуваного препарату АСМ01, крем 5%, виробництва АТ «Фармак», Україна, при призначенні місцево, на уражені ділянки шкіри, 5 разів на добу, протягом 10 днів у пацієнтів з неускладненим герпетичним везикулярним дерматитом, викликаним вірусом простого герпесу. Переносимість препарату АСМ01, крем 5%, виробництва АТ «Фармак» порівняна з переносимістю препарату Зовіракс, крем, 5%, виробництва «Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед».</p> |

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

  
 \_\_\_\_\_  
 (підпис)  
 Заріцька Л.В.  
 \_\_\_\_\_  
 (П. І. Б.)

## БІБЛІОГРАФІЧНА ДОВІДКА

**Зарецька Анастасія Вікторівна** – українка, лікар.

**Освіта** – повна вища, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, 1992-1998.

**Спеціальність** – лікувальна справа.

**Загальний стаж:** більше 21 року

1998-1999 – Київська клінічна лікарня №18, інтернатура по патологічній анатомії.

1999-2000 – Київська клінічна лікарня №18, лікар патологоанатом.

2000-2000 – АТ «Велмед», провідний фахівець.

2000-2001 – АТ «Велмед», начальник торгового відділу

2001-2006 – ПП "Дельта Медікел", провідний фахівець, торговельний представник, медичний представник.

2006-2009 – ТОВ "Моні-док", монітор-консультант.

2009-2015 – Представництво «СІА Докумедс», проект-менеджер клінічних досліджень.

2015-2016 – ПАТ «Фармак», фахівець з якості.

2016-2017 – ПАТ «Фармак», начальник відділу відповідності вимогам належної клінічної практики.

2018 - по теперішній час – АТ «Фармак», начальник відділу медичної регуляції.

### Додаткові відомості щодо проходження семінарів та тренінгів

| Захід                 | Тема заходу  | Назва організації                          | Період навчання |            |
|-----------------------|--|--|-----------------|------------|
| Практикум             | GCP: Відповідальність спонсора   | ANTHA Clinical Quality Consulting          | 22.06.2015      | 22.06.2015 |
| Практикум             | Правила поведінки під час інспекції  | ANTHA Clinical Quality Consulting          | 23.06.2015      | 23.06.2015 |
| Семінар               | Новий стандарт "Настанова. Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду": перші результати застосування в Україні | Юридична агенція "Райт"                    | 04.09.2015      | 04.09.2015 |
| Семінар-конференція   | Моніторинг побічних реакцій під час клінічних досліджень   | Юридична агенція "Райт"                    | 09.10.2015      | 09.10.2015 |
| Конференція-практикум | Клінічні випробування лікарських засобів в Україні   | ДП "Державний експертний центр МОЗ України | 19.10.2015      | 20.10.2015 |



|                       |  |  |            |            |
|-----------------------|--|--|------------|------------|
| Семінар               | Належна клінічна практика. Нормативне регулювання проведення клінічних випробувань   | ДП "Державний експертний центр МОЗ України | 12.04.2016 | 12.04.2016 |
| Семінар - практикум   | Зміни в порядку проведення клінічних досліджень лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних досліджень. Проведення клінічного аудита | Юридична агенція "Райт"                    | 15.04.2016 | 15.04.2016 |
| Практичний курс       | Дослідження біодоступності та біоеквівалентності лікарських засобів: Нові вимоги ЄМА та практика від ДЕЦ                                       | Юридична агенція "Райт"                    | 05.10.2016 | 05.10.2016 |
| Семінар               | Типові помилки та проблеми при проведенні досліджень біодоступності та підготовці звітів   | ТОВ "Стандарти. Технології. Розвиток"      | 04.11.2016 | 04.11.2016 |
| Тренінг               | Самотивація. Особиста ефективність керівника   | ФОП Хмельницький Г.Й.                      | 12.05.2017 | 13.05.2017 |
| Тренінг               | Операційний та тактичний менеджмент  | ФОП Хмельницький Г.Й.                      | 20.07.2017 | 22.07.2017 |
| Тренінг               | Лідерство та управління командою   | ФОП Хмельницький Г.Й.                      | 08.09.2017 | 09.09.2017 |
| Конференція           | 25 років Державному експертному центру   | ДП "Державний експертний центр МОЗ України | 05.10.2017 | 06.10.2017 |
| Тренінг               | Коучинг. Нові можливості лідерства   | ФОП Хмельницький Г.Й.                      | 27.10.2017 | 28.10.2017 |
| Конференція-практикум | Клінічні дослідження   | ТОВ ФАРМАСІЧ ПЛЮС"                         | 09.11.2017 | 10.11.2017 |
| Воркшоп               | Agile/Scrum  | AgileDrive                                 | 06.12.2017 | 06.12.2017 |
| Тренінг               | Ефективна комунікація. Управління конфліктами  | ФОП Хмельницький Г.Й.                      | 26.01.2018 | 27.01.2018 |
| Тренінг               | Стратегічне та комерційне мислення   | КГ "SalesVector"                           | 16.03.2018 | 17.03.2018 |
| Семінар               | GCP--належна клінічна практика, Нормативно-правове регулювання   | ДП "Державний експертний центр МОЗ України | 30.05.2018 | 30.05.2018 |

|                   |  |                                       |            |            |
|-------------------|--|---------------------------------------|------------|------------|
|                   | проведення клінічних випробувань   |                                       |            |            |
| Тренінг           | Емоційний інтелект у лідерстві   | Фармацевтична асоціація " Lege Artis" | 22.03.2019 | 23.03.2019 |
| Форум             | Clinical Research Forum  | ТОВ "ФАРМАСІЧ ПЛЮС"                   | 16.05.2019 | 17.05.2019 |
| Семінар-практикум | Зміни у порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на ЛЗ: як застосовувати на практиці інновації наказу МОЗ від 27.06.2019 №1528 | Юридична агенція "Райт"               | 04.10.2019 | 04.10.2019 |

Адреса: Україна, 04080м. Київ, вул. Кирилівська 63

Телефон: +380 67 445 81 01

Електронна пошта: [a.zaretskyi@farmia.com](mailto:a.zaretskyi@farmia.com)

Начальник відділу кадрів



Дроздовська В.В.