

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



ВЕСТНИК № 1 РОСЗДРАВНАДЗОРА (2019)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ФАРМДЕЯТЕЛЬНОСТИ



ТЕМА НОМЕРА

РЕЗЕРВЫ
СОВЕРШЕН-
СТВОВАНИЯ
СИСТЕМЫ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ОБРАЩЕНИЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ

КОНТРОЛЬНО-
НАДЗОРНАЯ
ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

ОБРАЩЕНИЕ
МЕДИЦИНСКИХ
ИЗДЕЛИЙ

МЕТОДИКА
ВНЕДРЕНИЯ СМК

СОБЛЮДЕНИЕ ПРАВ
ГРАЖДАН В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Афродита (Венера) Капуанская

Мрамор, 1-я половина II в. н. э.

Неаполь, Национальный археологический музей.



РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И ФАРМДЕЯТЕЛЬНОСТИ

ИЗДАЕТСЯ С 2008 г.

ИЗДАНИЕ ВХОДИТ
В ПЕРЕЧЕНЬ НАУЧНЫХ
ЖУРНАЛОВ,
РЕКОМЕНДОВАННЫХ
ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ
ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ
ДИССЕРТАЦИОННЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ КАНДИДАТА
И ДОКТОРА НАУК
СОГЛАСНО РЕШЕНИЮ
ПРЕЗИДИУМА ВЫСШЕЙ
АТТЕСТАЦИОННОЙ
КОМИССИИ
МИНОБРНАУКИ РОССИИ
ОТ 1 ДЕКАБРЯ 2015 г.

СОКРАЩЕННАЯ ВЕРСИЯ
ЖУРНАЛА ПРЕДСТАВЛЕНА
НА САЙТАХ
WWW.ROSZDRAVNADZOR.RU
WWW.FGU.RU

Учредитель и издатель

ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора

Главный редактор

Мурашко М.А., д.м.н.

Редакционный совет

Астапенко Е.М., к.т.н., astapenkoe@roszdravnadzor.ru

Багненко С.Ф., акад. РАН, д.м.н., rector@lspbgu.ru

Бойцов С.А., член-корр. РАН, д.м.н., info@cardioweb.ru

Бошкович Р. (Республика Сербия), к.т.н., radomir.boskovic@gmail.com

Брико Н.И., акад. РАН, д.м.н., briko@mma.ru

Гнатюк О.П., д.м.н., info@reg27.roszdravnadzor.ru;

Дайхес Н.А., член-корр. РАН, д.м.н., tismat@hotmail.com

Зарубина Т.В., д.м.н., zarubina@mednet.ru

Иванов Д.О., д.м.н., spb@gpma.ru,

Иванов И.В., к.м.н., i.ivanov@cmkee.ru

Косенко В.В., к. фарм. н., kosenkow@roszdravnadzor.ru

Крупнова И.В., к. фарм. н., krupnovaiv@roszdravnadzor.ru

Линденбратен А.Л., д.м.н., lindenbraten13@rambler.ru

Молчанов И.В., д.м.н., niiorramn@niiorramn.ru

Павлюков Д.Ю., info3@roszdravnadzor.ru

Пархоменко Д.В., д. фарм. н., parkhomenkov@roszdravnadzor.ru

Плутницкий А.Н., д.м.н., office@reg77.roszdravnadzor.ru

Самойлова А.В., д.м.н., проф., Samoylova AV@roszdravnadzor.ru

Серёгина И.Ф., д.м.н., i.seregina@roszdravnadzor.ru

Титова А.В., д. фарм. н., titoval701@yandex.ru;

Умерова А.Р., д.м.н., Roszdrav_@astranet.ru

Шарикадзе Д.Т., sharikadze@vniimt.org

Ющук Н.Д., акад. РАН, д.м.н., prof.uyshuk@gmail.com

Исполнитель: 000 «Селадо Медиа», orders@celado.ru. Генеральный директор: **Балакирев А.А.**

Руководитель проекта: **Федотова О.Ф.**, o.f.fedotova@mail.ru, vestntkrzn@mail.ru.

Заведующий редакцией: **Трубникова А.А.**, anastasia-vestnikizn@mail.ru

Корректор: **Нефёдкина Л.П.** Дизайн обложки: **Трубникова А.А.** Дизайн: **Самсонова Е.Н.** Верстка: **Рыбальский В.В.**

СЕЛАДО
МЕДИА

Адрес учредителя: 109074, Москва, Славянская площадь, 4, стр. 1. www.roszdravnadzor.ru, e-mail: o.f.fedotova@mail.ru,
тел.: +7 (499) 578-06-70 (доб. 345); +7 (499) 578-02-15.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Регистрационное свидетельство ПИ №ФС77-53457 от 29 марта 2013 г., ISSN 2070-7940.

Типография 000 «Красногорская Типография», адрес: 143405, Московская область, г. Красногорск, Коммунальный квартал, д. 2. Тираж журнала 2500 экз.

А.В. ФОТЕЕВА, к.м.н., генеральный директор²

Н.А. ГУДИЛИНА, аспирант кафедры управления и экономики фармации¹,
специалист по клиническим исследованиям²,
gudilina.na@gmail.com

Н.Б. РОСТОВА, д.фарм.н., профессор кафедры управления и экономики фармации^{1,3},
N-Rostova@mail.ru

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата: проблемы и подходы к составлению

Ключевые слова: инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата, рациональное использование лекарств, регистрационное досье, экспертиза лекарственных препаратов

Foteeva A. V., Gudilina N. A., Rostova N. B.

Instruction for medical use of medicinal product: problems and approaches to composition

The significance of the instructions on the medical use of medicines as the most accessible official source of information necessary for the rational use (effective and safe use) of drugs both by the population and in the professional activities of medical and pharmaceutical specialists is described in the article. Analysis of instructions on the medical use of medicines circulated on the modern pharmaceutical market showed that information on medicines containing the same active substance from different manufacturers in the sections necessary for rational use has a different edition. The discrepancies in the content and contradictory data in various sections of the instructions for the medical use of medicines cause difficulties with the interpretation of the information provided in order to practical and effective and safe use of medicines. The current regulatory documents, which determine the need for the preparation of instructions, impose requirements only on the sections that should be presented in the instructions for medical use of medicines. However, the sources of information and the procedure for filling the instructions for medical use of medicines are not currently regulated, which makes it difficult for drug developers. This situation predetermines the need for organizational and regulatory measures to standardize this process, contributing to entering the pharmaceutical market of medicines containing complete and reliable (objective) information that promotes their rational use of medicines.

Keywords: instruction for medical use of medicines, rational use of medicines, registration dossiers, examination of medicines

В статье описывается значимость инструкций по медицинскому применению лекарственного препарата как наиболее доступного официального источника информации, необходимого для рационального использования (эффективного и безопасного применения) лекарственных средств как для населения, так и для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических специалистов. Анализ инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов, обращаемых на современном фармацевтическом рынке, показал, что информация на лекарственные препараты, содержащие одинаковое действующее вещество, различных производителей, в разделах, необходимых для рационального использования, имеет разную редакцию изложения. Обнаруженные расхождения в содержании и противоречивые данные в различных разделах инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов обуславливают трудности с интерпретацией представленной информации в целях практического эффективного и безопасного применения лекарственных препаратов. Действующие нормативные документы, определяющие необходимость составления инструкции, предъявляют требования только к разделам, которые должны быть представлены в инструкции по медицинскому применению. Однако источники информации и порядок информационного наполнения инструкции по медицинскому применению в настоящее время не регламентированы, что создает трудности для разработчиков лекарственных препаратов. Данная ситуация предопределяет необходимость организационно-регламентирующих мер по стандартизации данного процесса, способствующего выходу на фармацевтический рынок лекарственных препаратов, содержащих полноценную и достоверную (объективную) информацию, содействующую их рациональному использованию.

¹ ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Пермь

² ООО «Парма Клиникал», г. Пермь

³ ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

В последние годы национальные регулирующие органы Российской Федерации в сфере здравоохранения и обращения лекарственных средств (ЛС) уделяют особое

внимание вопросам достижения адекватного уровня лекарственного обеспечения населения как одного из необходимых условий сохранения здоровья нации и улучшения

демографической ситуации. Это нашло отражение в принятой в 2013 г. Стратегии лекарственного обеспечения населения РФ на период до 2025 г. (далее Стратегия) [1]. Целью принятой Стратегии является формирование рациональной и сбалансированной с финансовыми ресурсами бюджетов всех уровней системы лекарственного обеспечения населения для удовлетворения потребностей здравоохранения страны в доступных, качественных и эффективных лекарственных препаратах (ЛП). Одной из ключевых задач для достижения цели является формирование системы рационального назначения и использования ЛС. В части рационального использования лекарств (РИЛС) Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) проводит планомерную политику, включающую разработку рекомендаций и мер, содействующих развитию этого процесса на всех уровнях: национальном, уровне медицинской организации, отдельного пациента. Основные сформулированные меры для содействия рациональному использованию ЛС включают в себя следующие положения [14, 15].

1. Создание междисциплинарного национального органа по координации политики в области использования ЛС.
2. Использование клинических руководств.
3. Составление и использование национальных перечней основных ЛС, составленных на основании лучших стандартов оказания медицинской помощи.
4. Создание и эффективная работа лекарственных и терапевтических комитетов в регионах и медицинских организациях (МО).
5. Обучение фармакотерапии проблемно-ориентированным методом при профессиональной подготовке специалистов в здравоохранении.
6. Введение требования о непрерывном медицинском образовании без отрыва от работы в качестве условия получения лицензии на ведение врачебной практики.
7. Осуществление надзора, проведение аудита и обеспечение обратной связи.
8. Использование независимой информации о ЛС.

9. Просвещение населения в отношении использования ЛС.

10. Устранение порочных финансовых стимулов, ведущих к нерациональному назначению ЛС.

11. Составление и обеспечение соблюдения соответствующих нормативных положений.

12. Выделение достаточных государственных средств для обеспечения наличия ЛС и медицинского персонала.

Анализ всех мер содействия РИЛС позволил установить, что четкая регламентация и организация системы информации о ЛС и информирования потребителей является одним из важных факторов, способствующих как РИЛС, так и реализации всех 12-ти ключевых положений ВОЗ. Именно владение объективной и достоверной информацией об эффективности и безопасности ЛП играет ключевую роль как при выборе и назначении (рекомендаций) специалистами, так и при использовании ЛП пациентом [12]. Любой ЛП, исходя из своего определения, обладает каким-либо эффектом/действием/активностью, что обуславливает потенциальную небезопасность даже при надлежащем применении [3, 4].

В соответствии с действующими в Российской Федерации нормативными актами наиболее доступными источниками информации о ЛП являются 2 документа: инструкция по медицинскому применению для специалистов (инструкция по применению ЛП) и листок-вкладыш – информация для населения [13]. В настоящее время в качестве информационного источника в упаковках ЛП, обращаемых на территории РФ, выступает лишь инструкция по применению ЛП. Вероятно, данная ситуация обусловлена отсутствием в РФ нормативных актов, регламентирующих процесс оформления и составления данного документа, а также отсутствием листка-вкладыша среди перечня документов, предоставляемых разработчиком для регистрации ЛП [3, 7].

В рамках Евразийского экономического союза (ЕЭС) в качестве информационного сопровождения обращения ЛП предусмотрено 2 вида источников: общая характеристика ЛП (информация для специалиста)

Таблица 1. Сравнение разделов «Показания к применению» и «Противопоказания» инструкций по медицинскому применению на лекарственные препараты, содержащие холина альфосцерат

Церетон®, капсулы 400 мг (держатель регистрационного удостоверения (РУ) ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия)	Глиатилин, капсулы 400 мг (держатель РУ Италфармако С.п.А, Италия)
Раздел «Показания к применению»	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Восстановительный период тяжелой черепно-мозговой травмы и ишемического инсульта, восстановительный период геморрагического инсульта, протекающие с очаговой полушарной симптоматикой или симптомами поражений ствола мозга ■ Психоорганический синдром на фоне дегенеративных и инволюционных изменений мозга ■ Старческая псевдомеланхолия ■ Когнитивные расстройства (нарушения мыслительной функции, памяти, спутанность сознания, дезориентация, снижение мотивации, инициативности и способности к концентрации внимания), в т. ч. при деменции и энцефалопатии 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Психоорганический синдром на фоне инволюционных и дегенеративных процессов в головном мозге, последствия цереброваскулярной недостаточности или первичные и вторичные когнитивные нарушения у пожилых, характеризующиеся нарушением памяти, спутанностью сознания, дезориентацией, снижением мотивации и инициативностью, снижением концентрации внимания ■ Нарушения поведения и аффективной сферы в старческом возрасте: эмоциональная лабильность, повышенная раздражительность, снижение интереса ■ Старческая псевдомеланхолия
Раздел «Противопоказания»	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Повышенная чувствительность к препарату ■ Острая стадия геморрагического инсульта ■ Беременность; ■ Период грудного вскармливания; ■ Дети до 18 лет (в связи с отсутствием данных) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Повышенная чувствительность к препарату ■ Беременность; ■ Период грудного вскармливания; ■ Дети до 18 лет (в связи с отсутствием данных)

и инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) (информация для пациента) [8]. Согласно документам Евразийского экономического союза, листок-вкладыш, целью которого является предоставление возможности пациентам принимать решения относительно безопасного и эффективного применения ЛП, составляется на основе общей характеристики ЛП. Процесс составления листка-вкладыша и его информационного наполнения в рамках ЕЭС регламентирован и подробно прописан: от порядка расположения информации и ее содержания в документе, изложения и использования простых и однозначных формулировок до дизайна составленного листка-вкладыша и конечного пользовательского тестирования для оценки удобочитаемости, понятности и легкости восприятия информации [8].

В профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических специалистов именно владение информацией определяет рациональность назначения терапии и оказания консультационно-информационных услуг населению. Как показывает опыт работы с официальными источниками информации, инструкции по медицинскому применению на ЛП, имеющие в своем составе одинаковые

МНН в качестве действующих веществ, в некоторых случаях характеризуются достаточно разным, а иногда противоречивым изложением информации о применении ЛП. В *таблице 1* приведен пример информационного наполнения одних из наиболее важных разделов «Показания к применению» и «Противопоказания» двух инструкций по применению ЛП, содержащих в качестве действующего вещества холина альфосцерата.

Установленные различия в разделах не только влекут за собой потенциальную нерациональность применения ЛП при тех или иных состояниях и заболеваниях, более того, они имеют принципиальный характер при необходимости в назначении терапии, включающей холина альфосцерат, при острой стадии геморрагического инсульта [5].

Кроме этого, встречаются инструкции, в которых информация, представленная в разных разделах, не согласуется между собой. Так, в инструкции по медицинскому применению на ЛП Мидокалм (держатель РУ ЗАО «Гедеон Рихтер-РУС», Россия) 50 мг и 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (МНН толперизон), в разделе «Показания для применения» указано: «блезнь Литтля (детский мозговой паралич)

Таблица 2. Сравнение раздела «Условия отпуска» инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов

Торговое название ЛП	Лекарственная форма	Дозировка	Держатель РУ	Условия отпуска из аптечных организаций
1. Магния сульфат				
Магния сульфат	Порошок для приготовления раствора для приема внутрь	10, 20, 25 г	ООО «Тульская фармацевтическая фабрика», Россия	По рецепту
Магния сульфат	Порошок для приготовления раствора для приема внутрь	10, 20, 25 г	ООО «Аромасинтез», Россия	Без рецепта
2. Таурин				
Тауфон	Капли глазные	4% раствор по 5 или 10 мл	ФГУП «Армавирская биологическая фабрика», Россия	По рецепту
Таурин-СОЛОфарм	Капли глазные	4% раствор по 5 или 10 мл	ООО «Гротеск», Россия	Без рецепта
3. Декскетопрофен				
Фламадекс	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	25 мг №10, 30, 50	ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия	По рецепту
Дексалгин 25	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	25 мг №10, 30, 50	Лабораторииос Менарини С.А., Германия	Без рецепта

и другие энцефалопатии, сопровождающиеся мышечной дистонией». Для уточнения приведем определение: болезнь Литтля – это спастический двусторонний паралич у детей в результате предродовой, родовой или послеродовой травмы. При этом, согласно разделу «Противопоказания», препарат Мидокалм (держатель РУ ЗАО «Геден Рихтер-РУС», Россия) противопоказан до 18 лет и, соответственно, в разделе «Способ применения и дозы» информация приведена без указания возрастных категорий [5].

Стоит отметить, что в государственном реестре Республики Беларусь, где Мидокалм

50 мг и 150 мг (Gedeon Richter Plc., Венгрия), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, зарегистрирован в качестве ЛП для медицинского применения, имеется информация о его применении при специфических показаниях в педиатрической практике при болезнях Литтля и других энцефалопатиях, сопровождающихся мышечной дистонией. Так, ЛП назначается детям с массой тела более 30 кг (старше 10 лет) в суточной дозе 2–4 мг/кг массы тела в три приема [10].

В связи с введением Правил надлежащей аптечной практики ЛП для медицинского применения роль и значимость функций фармацевтических работников в сфере лекарственного обеспечения населения повышается. В соответствии с данными правилами среди функций фармацевтических работников можно выделить следующие: «предоставление достоверной информации о товарах аптечного ассортимента, их стоимости, фармацевтическое консультирование» и «информирование о рациональном применении ЛП в целях ответственного самолечения». Кроме этого, для фармацевтических специалистов информация, содержащаяся в инструкции по медицинскому применению, также важна с точки зрения соблюдения требований надлежащей аптечной практики в части раздельного размещения ЛП, отпускаемых по рецепту и без рецепта [9]. Исходя из требований действующих нормативных документов РФ, условия отпуска ЛП из аптечной организации указываются в соответствующем разделе инструкции по медицинскому применению и на вторичной упаковке ЛП [3, 7]. Однако на фармацевтическом рынке РФ обращаются ЛП, содержащие одинаковое МНН, но в инструкциях по медицинскому применению которых в разделе «Условия отпуска» имеет место принципиально разная по сути информация [5] (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, ЛП, содержащие одинаковое действующее вещество в одинаковой лекарственной форме и дозировке, согласно инструкциям по медицинскому применению отпускаются из аптечных организаций при различных условиях. Установленное расхождение не только затрудняет выполнение требований в части раздельного

хранения ЛП, отпускаемых по рецепту и без рецепта, но также вызывает закономерный вопрос о правильности и адекватности консультации пациентов, в т. ч. в части ответственного самолечения, где фармацевтический специалист должен предоставить информацию пациенту для принятия соответствующего решения о своем лечении.

Кроме выявленных расхождений, в инструкциях по медицинскому применению встречается редакция изложения информации, использование которой в практической деятельности затруднительно. Например, инструкция по медицинскому применению ЛП Дифлюкан 50 мг и 150 мг, капсулы (Пфайзер ПГМ, Франция) (МНН флуконазол) имеет одну инструкцию по медицинскому применению на обе дозировки, в которой в разделе «Условия отпуска» указано «По рецепту. Капсулы 150 мг – без рецепта (для терапии вагинального кандидоза)». При этом остается неясным, каким именно образом фармацевтический специалист должен удостовериться, что ЛП приобретается для лечения вагинального кандидоза, а учитывая информацию, указанную в разделах «Противопоказания», «С осторожностью» и «Побочное действие» в инструкции по медицинскому применению ЛП Дифлюкан 50 мг и 150 мг, капсулы (Пфайзер ПГМ, Франция), становится очевидной небезопасность бесконтрольного отпуска ЛП [5].

Вышеизложенное указывает на существование проблем в профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических специалистов, связанных с правильной интерпретацией и применением информации, приведенной в инструкции по медицинскому применению. Выбор и назначение лекарственной терапии в практике, от которой часто зависит исход заболевания или состояния пациента, должны исходить из анализа достоверной и согласующейся между собой информации о применении ЛП. Обнаруженные и описанные расхождения в инструкциях по медицинскому применению на некоторые ЛП показывают, что в настоящее время это не всегда выполнимо.

Пациенты, не имеющие соответствующего медицинского или фармацевтического

образования и, соответственно, не владеющие навыками работы с подобной информацией о ЛП, являются наиболее уязвимой группой. Так, в соответствии с данными ВОЗ, около 50% пациентов неправильно принимают ЛП [11]. Необходимо отметить, что пациенты имеют доступ к большому объему информации, касающейся ЛП, в т. ч. рекламным буклетам, рекламе в средствах массовой информации и в сети Интернет, при этом они зачастую неверно интерпретируют представленную информацию, которая не всегда достоверна и полна. Таким образом, именно инструкция по медицинскому применению ЛП является наиболее доступным официальным источником информации, однако представленная информация не всегда адаптирована для верного восприятия и понимания пациентом. Например, в инструкции по медицинскому применению ЛП Тилаксин® 125 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, (ОАО «Дальхимфарм», Россия) (МНН тилорон) в разделе «Способ применения и дозы» указана схема приема для лечения гриппа и других ОРВИ: «по 125 мг в сутки первые 2 дня лечения, затем по 125 мг через 48 часов. На курс – 750 мг». Формулировка не является ясной и понятной с первого прочтения, поскольку количество таблеток, необходимых на курс лечения и дни, в которые следует принимать препарат, необходимо устанавливать пациенту путем самостоятельного расчета [5].

Согласно действующему законодательству РФ, инструкция по медицинскому применению ЛП проектируется и составляется разработчиком ЛС (организация, обладающая правами на результаты доклинических исследований лекарственного средства, клинических исследований лекарственного препарата и (или) на технологию производства ЛС) и согласовывается в соответствующем уполномоченном федеральном органе исполнительной власти – Министерстве здравоохранения РФ при регистрации ЛП или внесении разработчиком ЛП изменений в инструкцию по медицинскому применению ЛП [3].

Принимая во внимание государственную политику, направленную на активное замещение импортных ЛП, отечественные

Проект инструкции по медицинскому применению ЛП	
Референтный ¹ ЛП	Воспроизведенный ² /биоаналоговый ³ ЛП
Сравнение с: ■ данными регистрационного досье; ■ краткой характеристикой ЛП, одобренной в стране разработчика (инноватора) референтного ЛП.	Сравнение с: ■ инструкцией по медицинскому применению референтного ЛП; ■ краткой характеристикой ЛП, одобренной в стране разработчика

¹ ЛП, который впервые зарегистрирован в РФ, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований ЛС и клинических исследований ЛП, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) ЛП.

² ЛП, который имеет такой же качественный и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный ЛП, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному ЛП подтверждена соответствующими исследованиями.

³ Биологический ЛП, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим ЛП в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения.

фармацевтические компании осуществляя разработку и регистрацию воспроизведенных ЛП и стремятся к выводу их на российский рынок. Установленные условия допуска ЛП к обращению на территории РФ, а именно регистрация ЛП в Министерстве здравоохранения РФ, влечет за собой необходимость четкого понимания проведения данной процедуры и формирования регистрационного досье, в т. ч. составления инструкции по медицинскому применению воспроизведенного ЛП [3].

Государственная регистрация ЛП осуществляется по результатам экспертизы ЛС. Для этого разработчик ЛП, желающий зарегистрировать ЛП на территории России, предоставляет в Министерство здравоохранения РФ заявление и необходимые документы в виде регистрационного досье на ЛП. Регистрационное досье представляет собой комплект документов и материалов, состоящий из нескольких разделов – документации административного характера, химической, фармацевтической и биологической документации, фармакологической, токсикологической документации, клинической документации [6, 3]. Одним из документов административного характера является проект инструкции по медицинскому применению ЛП. Разделы информации, которые должны быть представлены в инструкции по медицинскому применению ЛП, четко определены

действующими нормативными актами. Так, например, любая инструкция по медицинскому применению должна содержать разделы «Показания к применению», «Противопоказания», «Условия отпуска» и другие [6, 3, 7]. Однако при составлении инструкции по медицинскому применению ЛП разработчики ЛС сталкиваются с рядом вопросов, которые не имеют однозначного толкования в связи с тем, что при наличии регламентации разделов отсутствуют документы, определяющие порядок и источники их информационного наполнения.

Успешность согласования инструкции по медицинскому применению ЛП, в т. ч. ее информационного наполнения, определяется результатами экспертизы ЛС, проведенной экспертами ФГБОУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (экспертное учреждение) по заданию Министерства здравоохранения РФ. Исходя из опыта работы с инструкциями по медицинскому применению ЛП, наиболее частым результатом первичного рассмотрения экспертом документов является направление в адрес заявителя запроса о недостаточности представленных материалов. Как правило, в запросе приводятся рекомендации или прямые указания эксперта о внесении изменений в проект инструкции по медицинскому применению ЛП в отношении именно информационного наполнения установленных разделов документа. В связи с чем у разработчиков ЛП возникает закономерный вопрос о том, какими именно источниками информации пользоваться при наполнении разделов инструкции по медицинскому применению ЛП для успешного прохождения экспертизы?

Экспертиза ЛС проводится с учетом лекарственной формы и дозировки ЛП, на которую составлена инструкция в соответствующей стране. Согласно имеющимся данным, при проведении экспертизы проекта инструкции по медицинскому применению референтных и воспроизведенных или биоаналоговых ЛП возможны два варианта (табл. 3). Является очевидным, что больший объем экспертиз проектов инструкций по медицинскому применению

Таблица 4. Разделы инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, содержащих одинаковое действующее вещество

Типовая информация для всех ТН ЛС	Специфичная информация для отдельного ТН ЛС
<ul style="list-style-type: none"> ■ Наименование ЛП (международное непатентованное, или группировочное, или химическое и торговое наименование) ■ Лекарственная форма с указанием наименований и количественного состава действующих веществ и качественного состава вспомогательных веществ (при необходимости количественного состава вспомогательных веществ) ■ Физико-химические свойства (для радиофармацевтических ЛП) ■ Фармакотерапевтическая группа, код ЛП по анатомо-терапевтическо-химической классификации, рекомендованной ВОЗ, или указание «гомеопатический ЛП» ■ Фармакодинамика и фармакокинетика (за исключением фармакокинетики гомеопатических ЛП и растительных ЛП) ■ Показания для применения ■ Противопоказания для применения ■ Меры предосторожности при применении ■ Указание возможности и особенностей применения ЛП беременными женщинами, женщинами в период грудного вскармливания, детьми, взрослыми, имеющими хронические заболевания ■ Режим дозирования, способы введения и применения, при необходимости время приема ЛП, продолжительность лечения, в т.ч. у детей до и после одного года ■ Возможные нежелательные реакции при применении ЛП ■ Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке ■ Взаимодействие с другими ЛП и (или) пищевыми продуктами ■ Формы выпуска ЛП ■ Указание (при необходимости) особенностей действия ЛП при первом приеме или при его отмене ■ Описание (при необходимости) действий врача (фельдшера) и (или) пациента при пропуске приема одной или нескольких доз ЛП ■ Возможное влияние ЛП на способность управлять транспортными средствами, механизмами ■ Указание на необходимость хранения ЛП в местах, недоступных для детей ■ Указание (при необходимости) специальных мер предосторожности при уничтожении неиспользованных ЛП ■ Условия отпуска 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Качественный состав вспомогательных веществ (при необходимости количественный состав вспомогательных веществ) ■ Описание внешнего вида ЛП; ■ Формы выпуска ЛП (в части указания фасовки и упаковки) ■ Срок годности и указание на запрет применения ЛП по истечении срока годности ■ Условия хранения ■ Наименования и адреса производственных площадок производителя ЛП ■ Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения ЛП на принятие претензий от потребителя

ЛП приходится именно на воспроизведенные ЛП. Исходя из вариантов проведения экспертизы инструкции по медицинскому применению на воспроизведенный ЛП, предполагается, что инструкция, в т. ч. ее информационная наполненность, должна быть унифицированной, т. е. типовой по отношению, в первую очередь, к инструкции по медицинскому применению референтного ЛП, особенно в части фармакологических свойств и информации и сведений о безопасности.

Таким образом, разделы, которые должны быть представлены в инструкции по медицинскому применению в части информационного наполнения и содержания, можно условно разделить на две группы (при условии взаимозаменяемости⁴) (табл. 4):

- типовые разделы для всех торговых наименований ЛС;
- специфичные разделы для каждого отдельного торгового наименования ЛС.

По мнению ФГБОУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, в качестве источников информационного наполнения

регламентированных разделов типовой инструкции взаимозаменяемых ЛП необходимо использовать:

- инструкцию по применению референтного ЛП, утвержденную в РФ, и размещенную на портале по ведению ГРЛС [5];
- инструкцию взаимозаменяемых ЛП [5];
- информационные письма Минздрава России по безопасности ЛП, размещенные на портале ГРЛС [5];
- краткую характеристику препарата, одобренную в стране разработчика инновационного препарата;
- информацию Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА);
- информацию Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA).

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что инструкция по медицинскому применению ЛП имеет четкую регламентацию только в отношении разделов, которые должны быть в ней представлены, однако порядок и источники информационного наполнения нормативно-правовой базы не имеют и, по большей

⁴ ЛП с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного ЛП, имеющий эквивалентные ему качественный состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения.

части, зависят от результатов проведения экспертизы учреждением, подведомственным Министерству здравоохранения РФ.

Таким образом, выявленные несоответствия инструкций по медицинскому применению ЛП, которые потенциально могут быть причиной неэффективного и небезопасного применения ЛП, а также несовершенство нормативно-правовой базы, регламентирующей процесс формирования инструкции по медицинскому применению ЛП, определяют необходимость организационных действий, включающих в себя разработку регламентирующего или рекомендательного документа; официального уполномоченного органа в сфере здравоохранения

и обращения лекарственных средств, который будет определять стандартизацию процесса разработки и информационного наполнения типовых разделов инструкций по медицинскому применению ЛП, а также проведение образовательно-обучающих мероприятий по данным вопросам. А учитывая Евразийскую интеграцию и политику ВОЗ, направленную на разработку мер и реализацию политики РИЛС, следует регламентировать необходимость формирования организациями-разработчиками ЛП листка-вкладыша (информация для населения), включая также порядок его разработки и информационного наполнения.

ИСТОЧНИКИ

1. Приказ Минздрава России от 13.02.2013 № 66 «Об утверждении стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 г. и плана ее реализации» [Электронный ресурс]. – Консультант плюс: Законодательство. – [2017].
2. Развитие фармацевтической практики: фокус на пациента. – СитиХоуп Интернешнл, Инк. – 2008. – 112 с.
3. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [Электронный ресурс]: – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/
4. Лекарственный препарат как объект регулирования. Соотношение понятий и квалифицирующие признаки / А.Н. Васильев, Л.А. Реутская, Ш.А. Байдуллаева [и др.] // Ремедиум. – 2014. – № 11. – С. 57–67.
5. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://gsls.rosminzdrav.ru>.
6. Приказ Минздрава России от 12.07.2017 № 409н «Об утверждении порядка формирования регистрационного досье на лекарственный препарат и требований к документам в его составе, требований к объему информации, предоставляемой в составе регистрационного досье, для отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения и порядка представления документов, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения в целях его государственной регистрации» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_222249/.
7. Приказ Минздрава России от 21.09.2016 № 724н «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_205739.
8. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 88 «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411951/cncd_21112016_88/
9. Приказ Минздрава России от 31.08.2016 № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_210618/.
10. Реестр лекарственных средств Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rceth.by/Refbank/>.
11. Ростова Н.Б. Рациональное использование лекарственных средств как основа совершенствования лекарственного обеспечения населения. – Медицинский альманах. – 2012. – № 1. – С. 206–208.
12. Васильев А.Н. Общие рекомендации по подготовке текста инструкции по применению лекарственного препарата / А.Н. Васильев, Е.В. Гавришина. – Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2011. – № 1. – С. 53–55.
13. Приказ Минздрава России от 26.03.2001 № 88 «О введении в действие отраслевого стандарта «Государственный информационный стандарт лекарственного средства. Основные положения» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=EXP;=295383#08745177442826406>
14. Рациональное использование лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/ru/ - [2018].
15. Содействие рациональному использованию лекарственных средств: ключевые моменты. Перспективы политики ВОЗ в области лекарственных препаратов // ВОЗ, 2002. – 6 с.