

Типовые инструкции по медицинскому применению взаимозаменяемых лекарственных препаратов: анализ современных документов, регулирующих их подготовку

М. В. Журавлева^{1,2}, В. Г. Кукес^{1,2}, Ю. В. Олефир¹, Б. К. Романов¹, А. Б. Прокофьев^{1,2},
С. Ю. Сереброва^{1,2}, Г. И. Городецкая^{1,2}, В. В. Архипов^{1,2}, Н. Б. Лазарева²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации,
119991, Москва, Россия

Статья поступила 24.08.2016 г. Принята к печати 21.11.2016 г.

Резюме: Подготовлен обзор современной нормативно-правовой базы и проектов нормативных документов, регулирующих порядок обращения взаимозаменяемых лекарственных препаратов применительно к типовым инструкциям по медицинскому применению; всего проанализировано более 70 документов. В результате анализа установлено, что в определениях терминов есть два похожих, но отличающихся понятия: воспроизведенный лекарственный препарат и взаимозаменяемый лекарственный препарат. Воспроизведенный лекарственный препарат не обязательно является взаимозаменяемым. Определение взаимозаменяемости лекарственных препаратов осуществляется путем экспертизы при государственной регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения. Установлены различия в нормативных требованиях Российской Федерации и ряда стран СНГ, ЕС, касающиеся вопросов подготовки и содержания Типовых инструкций по медицинскому применению взаимозаменяемых лекарственных препаратов. Отмечена необходимость учитывать не только сопоставимость биоэквивалентности как эквивалент взаимозаменяемости лекарственных препаратов, но и характеристику вспомогательных веществ, установление терапевтической эквивалентности по результатам доклинических и клинических исследований. Выявленные различия являются основой для дальнейшей гармонизации нормативно-правового регулирования в области формирования Типовых инструкций по медицинскому применению взаимозаменяемых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: типовая инструкция по медицинскому применению; взаимозаменяемые лекарственные препараты; нормативно-правовые документы; вспомогательные вещества; доклинические исследования; клинические исследования; обращение лекарственных средств.

Библиографическое описание: Журавлева МВ, Кукес ВГ, Олефир ЮВ, Романов БК, Прокофьев АБ, Сереброва СЮ, Городецкая ГИ, Архипов ВВ, Лазарева НБ. Типовые инструкции по медицинскому применению взаимозаменяемых лекарственных препаратов: анализ современных документов, регулирующих их подготовку. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (4): 9–14.

1. АНАЛИЗ ДЕЙСТВУЮЩЕЙ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЙ БАЗЫ, РЕГУЛИРУЮЩЕЙ ПОРЯДОК ОБРАЩЕНИЯ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИМЕНительно К ТИПОВЫМ ИНСТРУКЦИЯМ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Авторами проведен анализ нормативных документов Российской Федерации, государств-членов ЕАЭС, ЕС, США, других государств и международных организаций, регулирующих порядок обращения лекарственных средств применительно к Типовым инструкциям по медицинскому применению взаимозаменяемых лекарственных препаратов (ТИМПВЛП) [1, 6, 19].

В России основным законом, регулирующим все основные процессы, связанные с лекарственным препаратом (ЛП), от создания химической молекулы до процесса завершения «жизненного цикла» и ухода из обращения, является Федеральный закон Российской Федерации от 16.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [1, 4]. К сфере регулирования этого закона относятся правоотношения,

связанные с обращением лекарственных средств (ЛС), включающие основные этапы обращения лекарственного средства от этапа разработки до этапа уничтожения ЛС.

В нормативной документации при определении терминов есть два похожих, но отличающихся понятия: воспроизведенный ЛП и взаимозаменяемый ЛП. Определения и того, и другого понятия содержатся в статье 4 Федерального закона (раздел «Основные понятия») [2, 4].

«Воспроизведенный лекарственный препарат — лекарственный препарат, который имеет такой же качественный состав и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями» (пункт 12) [2, 3].

«Взаимозаменяемый лекарственный препарат — лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в

отношении референтного лекарственного препарата, имеющий эквивалентные ему качественный состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения» (пункт 12.3).

В законе эти понятия разделены [1, 2]. То есть воспроизведенный ЛП не обязательно является взаимозаменяемым (хотя может им быть) и наоборот.

Определение «взаимозаменяемый лекарственный препарат» введено Федеральным законом Российской Федерации от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», который вступил в силу с 1 июля 2015 г. В этом же документе устанавливается порядок определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов [1, 4].

Определение референтного препарата приводится в этой же статье: «референтный лекарственный препарат — лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями частей 6 и 7 статьи 18 настоящего Федерального закона <...> в отношении лекарственных средств для медицинского применения, в отношении лекарственных средств для ветеринарного применения, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата» [6, 16].

Таким образом, определение взаимозаменяемости лекарственных препаратов можно охарактеризовать как сравнение референтного и взаимозаменяемого лекарственных препаратов и установление на основании такого сравнения их эквивалентности. Данное сравнение осуществляется путем экспертизы, проводимой в процессе государственной регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения [19].

2. АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ДОКУМЕНТОВ ПО ФОРМИРОВАНИЮ РЕЕСТРА ТИПОВЫХ ИНСТРУКЦИЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Федеральным законом Российской Федерации от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» были внесены изменения в статью 18 [4].

В статью 5 «Полномочия федеральных органов исполнительной власти при обращении лекарственных средств» добавлен пункт 22, касающийся Реестра типовых инструкций по медицинскому применению. Данная статья предписывает формирование Реестра, в ней также определено, что ответственность за это возлагается на Министерство здравоохранения Российской Федерации, и в ближайшее время появятся новые нормативно-правовые акты по данному разделу регулирования [11].

Необходимо отметить, что со стороны ФАС поступали предложения, касающиеся обсуждения вопроса о том, что инструкция взаимозаменяемого ЛП не должна превосходить инструкцию референтного ЛП [5]. Приводятся примеры, когда у взаимоза-

меняемого ЛП прописано больше показаний, меньше побочных эффектов и т.п. Это также необходимо учитывать при формировании ТИМПВЛП.

Согласно документу «Предложения ФАС по развитию конкуренции на рынках лекарственных средств на 2015–2016 годы», который создан в конце 2014 г., на январь 2018 г. намечена реализация следующих предложений:

- принятие приказа Минздрава России о реестре типовых инструкций по медицинскому применению взаимозаменяемых лекарственных препаратов;

- введение требований унификации инструкций по медицинскому применению, установление автоматического внесения изменений во все аналогичные препараты при изменении данных о противопоказаниях и побочных эффектах одного из взаимозаменяемых лекарственных средств.

Для формирования структуры ТИМПВЛП важно провести анализ всех существующих положений в действующих нормативно-правовых документах, которые определяют правила терминологической принадлежности ЛП к категории «взаимозаменяемый ЛП» [6, 7, 10].

Так, Постановлением Правительства Российской Федерации от 28.10.2015 г. № 1154 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения» (вместе с «Правилами определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения») [2] вводятся «Правила определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения».

Взаимозаменяемость лекарственного препарата определяется в процессе его государственной регистрации на основании сравнения с референтным лекарственным препаратом по параметрам, определенным Федеральным законом Российской Федерации от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», при проведении комиссией экспертов ФГБУ «НЦЭСМП» экспертизы качества лекарственного средства или экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата.

Определение взаимозаменяемости биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата (биоаналога) осуществляется с учетом полученных по результатам проведения клинических исследований данных об отсутствии у него клинически значимых различий безопасности, эффективности и иммуногенности по сравнению с референтным лекарственным препаратом [12, 18].

Вывод о взаимозаменяемости (невзаимозаменяемости) лекарственного препарата оформляется в виде приложения к заключению комиссии экспертов по форме, утверждаемой Минздравом России.

Определен круг лекарственных препаратов, на которые действие Правил не распространяется (в том числе референтные лекарственные препараты, лекарственные растительные препараты, гомеопатические лекарственные препараты), а, следовательно, для данной категории ЛП не будет соответствовать ТИМПВЛП [2, 4].

Важным для анализа в рамках создания ТИМПВЛП является документ «Решение о состоянии конкуренции на товарных рынках лекарственных средств государств-участников СНГ» [5, 7].

Совет глав правительств Содружества Независимых Государств в том числе решил:

«Правительствам государств-участников СНГ при развитии рынка лекарственных средств и совершенствовании его регулирования учитывать выводы и предложения, содержащиеся в Докладе, обратив особое внимание на формирование необходимых регуляторных правил и решение вопроса взаимозаменяемости лекарственных средств» [5, 7].

В Докладе представлены предложения, касающиеся взаимозаменяемых ЛП:

- установить нормативными актами единообразия содержания инструкций воспроизведенных и оригинальных лекарственных препаратов, автоматическое внесение изменений в инструкции по медицинскому применению всех аналогичных препаратов при изменении данных о противопоказаниях и побочных эффектах одного из взаимозаменяемых лекарственных средств, а также создание номенклатуры лекарственных форм, позволяющей их унифицировать, и введение требований регистрации стандартных дозировок;

- обеспечить информирование врачебного сообщества, государственных заказчиков и граждан о взаимозаменяемых лекарственных средствах, а также установление обязательных требований к выписке рецептов на рецептурных бланках по международным непатентованным наименованиям, позволяющим пациентам осуществлять выбор между несколькими взаимозаменяемыми лекарственными препаратами по наилучшей цене.

В документе особым пунктом прописано, что необходимо «установить нормативными актами единообразия содержания инструкций воспроизведенных и оригинальных лекарственных препаратов», выделено требование «обеспечить информирование врачебного сообщества, государственных заказчиков и граждан о взаимозаменяемых лекарственных средствах, а также установление обязательных требований к выписке рецептов на рецептурных бланках по международным непатентованным наименованиям».

Указанные данные необходимо учесть при формировании ТИМПВЛП и составлении Реестра. В данном документе особенно подчеркивается, что в настоящее время процедура приведения инструкций по медицинскому применению воспроизведенных лекарственных препаратов в соответствие с инструкциями по медицинскому применению оригинальных лекарственных препаратов присутствует только в Армении и Украине. Необходимо также отметить, что в разных странах, в том числе государствах-членах ЕАЭС, используется различная терминология для воспроизведенных, оригинальных, референтных лекарственных препаратов [13, 17, 18].

3. ПРОВЕДЕНИЕ АНАЛИЗА ПРОЕКТОВ НОРМАТИВНО-ПРАВОВОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ПО ВОПРОСУ ПОДГОТОВКИ ТИПОВЫХ ИНСТРУКЦИЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Взаимозаменяемость лекарственных препаратов для медицинского применения определяется в порядке, установленном Правительством Российской Федерации.

В настоящее время Минздравом России разработан проект Постановления Правительства Российской Федерации «Об утверждении Правил определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов

для медицинского применения» [2]. Согласно данному проекту, определение взаимозаменяемости проводится для всех впервые регистрируемых в Российской Федерации лекарственных препаратов для медицинского применения и лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных в Российской Федерации до 1 июля 2015 г., за исключением:

- референтных лекарственных препаратов;
- лекарственных растительных препаратов;
- гомеопатических лекарственных препаратов;
- лекарственных препаратов, которые разрешены для медицинского применения в Российской Федерации более двадцати лет и в отношении которых невозможно проведение исследования их биоэквивалентности.

Вышеуказанным проектом предусмотрено определение взаимозаменяемости лекарственных препаратов в следующих случаях:

- при проведении государственной регистрации лекарственного препарата в Российской Федерации;
- при внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный в Российской Федерации лекарственный препарат для медицинского применения, при наличии заявления об определении взаимозаменяемости, поданного держателем или владельцем регистрационного удостоверения на лекарственный препарат для медицинского применения.

Следует отметить, что в соответствии со статьей 3 Федерального закона Российской Федерации от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ, с 1 июля 2015 г. на ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России возлагается функция определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных до дня вступления в силу указанного Федерального закона [1]. Данная функция будет осуществляться при проведении экспертизы лекарственных препаратов для медицинского применения в части экспертизы качества лекарственного средства и/или экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата для медицинского применения на основании задания соответствующего уполномоченного федерального органа исполнительной власти до 31 декабря 2017 г.

Кроме того, в пункте 5 статьи 3 Федерального закона Российской Федерации от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ установлено, что уполномоченный федеральный орган исполнительной власти обязан выдать федеральному государственному бюджетному учреждению по проведению экспертизы лекарственных средств задание на 2015–2017 гг. по определению взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных до 1 июля 2015 г.

Информация о взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения подлжет включению в государственный реестр лекарственных средств с 1 января 2018 г.

Важное значение для формирования ТИМПВЛП будут иметь положения, которые отражены в Проекте наиболее полного и детального содержания по вопросу требований и нормативной базы к ТИМПВЛП [14, 15].

Таким документом является Распоряжение Совета Евразийской экономической комиссии № 187

ЛИТЕРАТУРА

от 29.12.2015 г. «О проекте решения Совета Евразийской экономической комиссии «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения» [8, 9].

Этот документ носит технический характер. В документе указано: «Общая характеристика лекарственного препарата для медицинского применения (далее — ОХЛП) содержит официальную информацию о лекарственном препарате для медицинского применения, предназначенную для медицинских работников в целях правильного назначения лекарственного препарата и контроля за его применением».

В данном документе описываются требования, как должна выглядеть общая характеристика ЛП, а инструкция уже составляется на основе ОХЛП.

В Проекте представлен «Шаблон общей характеристики лекарственного препарата» (Приложение 10), а также подробно описано, какая информация, что именно и как должно быть указано в каждом разделе.

ОХЛП является основным источником информации для медицинских работников о безопасном и эффективном использовании лекарственного препарата. Инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш, далее — ЛВ) лекарственного препарата составляется в соответствии с ОХЛП.

Упоминаний о реестре в документе нет, однако указано, что сведения о лекарственном препарате вносятся в единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Союза.

Проводя анализ нормативно-правовой базы действующих документов и документов, которые находятся в стадии Проекта, необходимо выделить следующее: инструкция воспроизведенного ЛП (дженерика) должна соответствовать инструкции референтного (оригинального) препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение современной нормативно-правовой базы по вопросу о создании ТИМПВЛП позволяет сделать вывод о необходимости дальнейшего тщательного анализа документов, гармонизации требований и положений в рамках ЕАЭС, необходимости дальнейшего проведения научного обеспечения при формировании основных положений и содержания «Шаблона» при подготовке ТИМПВЛП. Отмечена необходимость придерживаться параметрической системы взаимозаменяемости, где будут учитываться не только сопоставимость биоэквивалентности как эквивалент взаимозаменяемости ЛП, но и ряд других признаков (в том числе характеристика вспомогательных веществ, установление терапевтической эквивалентности по результатам доклинических и клинических исследований и др.). Важное значение при работе над составлением требований к ТИМПВЛП и созданием «шаблона» имеет полное соблюдение требований нормативно-правовой базы, которое позволит отразить в ТИМПВЛП положения, подтверждающие фармацевтическую, фармакокинетическую, терапевтическую эквивалентность взаимозаменяемых лекарственных препаратов [16, 17].

1. Федеральный закон Российской Федерации от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
2. Постановление Правительства Российской Федерации от 28.10.2015 г. № 1154 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения».
3. Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
4. Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
5. Перечень поручений Председателя Правительства Российской Федерации от 01.07.2014 г. № ДМ-П36-4825.
6. Хельсинская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта».
7. Заседание Экономического совета СНГ от 17.06.2015 г. № 66, Санкт-Петербург. Решение Экономического совета СНГ «О состоянии конкуренции на товарных рынках лекарственных средств государств-участников СНГ». Доклад «О состоянии конкуренции на товарных рынках лекарственных средств государств-участников СНГ».
8. Распоряжение Коллегии Евразийской Экономической Комиссии от 29.12.2015 г. № 187. О проекте решения Совета Евразийской экономической комиссии «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения».
9. Распоряжение Коллегии Евразийской Экономической Комиссии от 29.12.2015 года № 187 «Шаблон общей характеристики лекарственного препарата». Приложение № 10 к Требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения.
10. Методические рекомендации «Подготовка текста инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата». ФГУ «НЦЭСМП» Росздравнадзора; 2009.
11. Справочник РЛС. Раздел «Аптечка для проверки взаимодействия». Available from: www.rlsnet.ru.
12. Отделенов ВА, Новакова АН, Карасев АВ, Яшина ЛП, Пающик СА, Сычев ДА и др. Оценка частоты потенциально значимых межлекарственных взаимодействий у больных с полипрагмазией в многопрофильном стационаре. Клиническая фармакология и терапия 2012; (5): 81–5.
13. Interactions checker. Available from: www.drugs.com.
14. Приказ Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 г. № 748н «Об утверждении порядка выдачи разрешений на проведение клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения».
15. Приказ Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 г. № 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения».
16. Березовская ИВ, Гуськова ТА, Дурнев АД. Методические рекомендации по изучению безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов. Биомедицина 2011; (3): 78–80.
17. Береговых ВВ, Мешковский АП. Нормирование фармацевтического производства. М.: Ремедиум; 2001.
18. Жердев ВП, Кольванов ГБ, Литвин АА, Сариев АК. Гармонизация проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов: вопросы и их возможное решение. Экспериментальная и клиническая фармакология 2003; (2): 60–4.
19. Коношкова АН, Савченко АЮ, Давыдова КС, Раменская ГВ, Кукес ВГ. Обзор требований к исследованиям биоэквивалентности генерических лекарственных средств. Требования FDA. Ремедиум 2011; (5): 54–7.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.

Журавлева Марина Владимировна. Заместитель директора Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Кукес Владимир Григорьевич. Руководитель научного направления, академик РАН, д-р мед. наук, проф.

Олефир Юрий Витальевич. Генеральный директор, д-р мед. наук.

Романов Борис Константинович. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р мед. наук.

Прокофьев Алексей Борисович. Директор Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Сереброва Светлана Юрьевна. Главный научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств

и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Городецкая Галина Ивановна. Научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии.

Архипов Владимир Владимирович. Начальник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, 8, стр. 2.

Лазарева Наталья Борисовна. Профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, д-р мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Журавлева Марина Владимировна; mvzhuravleva@mail.ru

STANDARD INSTRUCTIONS FOR MEDICAL USE OF INTERCHANGEABLE DRUGS: ANALYSIS OF MODERN REGULATORY DOCUMENTS

M. V. Zhuravleva^{1,2}, V. G. Kukes^{1,2}, Yu. V. Olefir¹, B. K. Romanov¹, A. B. Prokofiev^{1,2},
S. Yu. Serebrova^{1,2}, G. I. Gorodetskaya^{1,2}, V. V. Arkhipov^{1,2}, N. B. Lazareva²

¹ Federal State Budgetary Institution

«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

Abstract: The article presents a review of modern regulatory and legal framework and draft regulatory documents on circulation of interchangeable drugs with regard to standard instructions for medical use. The analysis included more than 70 documents. There are two slightly different notions in this field: a generic drug and an interchangeable drug. A generic drug is not necessarily an interchangeable drug. The interchangeability of a drug is determined during pre-marketing evaluation. Some differences concerning normative requirements to the content of standard instructions for interchangeable drugs have been observed when comparing the regulatory framework of Russia, CIS countries and the EU. It is necessary to look not only at bioequivalence as an equivalent of interchangeability, but also take into account characteristics of excipients, and therapeutic equivalence based on preclinical and clinical trial results. The analysis of differences in regulatory documents can form the basis for further harmonization of requirements to instructions for medical use of interchangeable drugs.

Key words: standard instruction for medical use; interchangeable drugs; regulatory and legal framework; excipients; preclinical studies; clinical trials; circulation of medicines.

For citation: Zhuravleva MV, Kukes VG, Olefir YuV, Romanov BK, Prokofiev AB, Serebrova SYu, Gorodetskaya GI, Arkhipov VV, Lazareva NB. Standard instructions for medical use of interchangeable drugs: analysis of modern regulatory documents. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (4): 9–14.

REFERENCES

1. Federal Law of 22.12.2014, № 429-FZ «On Amendments to the Federal Law № 61-FZ «On Circulation of Medicines» (in Russian).
2. Decree of Government of the Russian Federation of 28.10.2015, № 1154 «On the procedure for determining the interchangeability of drugs for medical use» (in Russian).
3. Federal Law of 21.11.2011, № 323-FZ «On the bases of the health care of citizens in the Russian Federation» (in Russian).
4. Federal Law of 12.04.2010, № 61-FZ «On Circulation of Medicines» (in Russian).
5. The list of assignments of Chairman of the Government of the Russian Federation of 01.07.2014, № DM-P36 – 4825 (in Russian).
6. Helsinki Declaration of the World Medical Association «Ethical Principles for Medical Research with human as a subject» (in Russian).
7. The meeting of the CIS Economic Council of 17.06.2015, № 66, St. Petersburg. The decision of the CIS Economic Council «On the state of competition in product markets medicines CIS member states». The report «On the state of competition in product markets medicines CIS member states» (in Russian).
8. The order of the Board of the Eurasian Economic of 29.12.2015, № 187. On the draft decision of the Council of the Eurasian Economic Commission «On approval of requirements for medical application of drugs and the general characteristics of drugs for medical use» (in Russian).
9. The order of the Board of the Eurasian Economic Commission of 29.12.2015, № 187 «Template general characteristics of the drug». The application № 10 to the Requirements for instructions on medical use of the drug and the general characteristics of the drug for medical use (in Russian).
10. Guidelines «Preparing text for medical use of the drug instructions». FGU «NCESMP»; 2009 (in Russian).
11. Handbook RLS. Section «Medicine chest to test the interaction». Available from: www.rlsnet.ru (in Russian).

12. Otdelenov VA, Novakova AN, Karasev AV, Yashina LP, Payuschik SA, Sychev DA, et al. Evaluation of the frequency of potentially significant drug interactions in patients with polypharmacy in a multidisciplinary hospital. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2012; (5): 81–5 (in Russian).
13. Interactions checker. Available from: www.drugs.com.
14. Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia of 26.08.2010 № 748n «On approval of the issuance of permits to conduct clinical studies of a drug for medical use» (in Russian).
15. Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia of 26.08.2010 № 757n «On approval of the procedure of monitoring the safety of medicinal products for medical use, registration of adverse events, serious adverse reactions, unexpected adverse reactions in the use of drugs for medical use» (in Russian).
16. Berezovskaya IV, Guskova TA, Durnev AD. Guidelines for security studies of generic drugs. *Biomeditsina* 2011; (3): 78–80 (in Russian).
17. Beregovyh VV, Meshkovsky AP. Rationing pharmaceutical production. Moscow: Remedium; 2001 (in Russian).
18. Zherdev VP, Kolyvanov GB, Litvin AA, Sariev AK. Harmonization of bioequivalence studies of drugs: problems and their possible solution. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya* 2003; (2): 60–4 (in Russian).
19. Konyushkova AN, Savchenko AYu, Davydova KS, Ramenskaya GV, Kukes VG. Review of the requirements for bioequivalence studies of generic drugs. FDA Requirements. *Remedium* 2011; (5): 54–7 (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Zhuravleva MV. Deputy director of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences, professor.

Kukes VG. Head of the scientific direction. Academician of RAS, Doctor of Medical Sciences, professor.

Olefir YuV. Director-General. Doctor of Medical Sciences.

Romanov BK. Deputy Director-General for the scientific work. Doctor of Medical Sciences.

Prokofiev AB. Director of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences, professor.

Serebrova SYu. Chief researcher of the Department of drug interactions and rational pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Center. Doctor of Medical Sciences, professor.

Gorodetskaya GI. Researcher of the Department of drug interactions and rational pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Center.

Arkhipov VV. Head of the Department of drug interactions and rational pharmacotherapy of Clinical Pharmacology Center.

Doctor of Medical Sciences, professor.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.

Lazareva NB. Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Internal Medicine Propaedeutics. Doctor of Medical Sciences.