

СПРАВКА

за отразяване на становищата, получени след обществено обсъждане на проект на Наредба за изменение на Наредба № 4 от 2009 г. за условията и реда за предписване и отпускане на лекарствени продукти
(публикуван за обществено обсъждане в периода 28.09.2021 г. – 28.10.2021 г.)

Участник в общественото обсъждане	Предложение/Мнение	Приема/не приема/ предложението	Мотиви
1. Българска Генерична Фармацевтична Асоциация (писмо № 15-00-320/ 21.10.2021 г.)	<p>Българската генерична фармацевтична асоциация представя в законовия срок за обществено обсъждане, изтичащ на 28.10.2021 г. допълнително съвместно становище на Българското дружество по токсикология и Българското научно дружество по фармация по отношение на поставения на сайта на МЗ Проект на промени в Наредба 4 относно начина на изписване и отпускане на комбинирани лекарствени продукти съдържащи Трамадол до 50 мг.</p> <p>Искрено се надяваме Министерството на здравеопазването да се запознае задълбочено със становището (подписано от: проф. Цвета Георгиева, дм, ERT – председател на УС на БДТ; проф. Георги Момеков, дфн – председател а УС на БНДФ; проф. Вирджиния Цанкова, дф, ERT – БДТ/БНДФ; доц. Магдалена Кондева, дф, ERT – БДТ/БНДФ), да направи окончателно своя анализ по проблема и да се убеди, че предишното управление е предприело несвойствени и без мотиви промени, които са в ущърб, както на българските граждани и пациенти, така и на фирмите производители - основни генерични компании - ПОЛФАРМА, КРКА,СТАДА.</p>	Не се приема.	<p>Към настоящия момент Министерството на здравеопазването продължава да анализира и периодично да изисква информация от клиниките по токсикология в университетските болници в страната, с цел събиране на достатъчно обосновани данни, за вземането на окончателно решение по поставения въпрос. Така направеното предложение за удължаване с още една година на преходния период, в който лекарствените продукти, съдържащи Трамадол до 50 мг в комбинация с други лекарствени вещества е временна мярка, имаща за цел разрешаване на казуса с предписването и отпускането на такива лекарствени продукти.</p>

	<p>Смятаме, че експертното становище произнесено от Българското дружество по токсикология и Българското научно дружество по фармация трябва да се приеме със съответната тежест и категоричност в противовес на немотивираното предложение на експерт от Националния съвет по наркотични вещества, който без основание и научни аргументи, без данни от токсикологични клиници за злоупотреби от страна на граждани е предложил ограничаване на достъпа на пациентите до комбинирани обезболяващи медикаменти.</p> <p>Удължаването на влизането в сила на промените на чл.15 от Наредба 4 с една година не решава по същество проблема, а само го отлага. Промяната с отстраняването на Трамадол до 50 мг. от присъствието в комбинирани лекарствени продукти без мотиви и аргументи продължава да съществува в текста и само чака изминаване на новото удължаване на срока, за да влезе в сила.</p> <p>Въз основа на доказателствата от съвместното Становище на Българското дружество по токсикология и Българското научно дружество по фармация настояваме в чл.15 от Наредба 4 да бъде възстановено името на лекарствения продукт „Трамадол“ в количество до 50 мг., което ще позволи изписване и отпускане на обикновена бяла рецепта, която вече е в електронен вариант и подлежи на пълен контрол.</p> <p>Вярваме, че Вие д-р Кацаров, ще намерите мотивация и сили да отстраните една несправедливост направена от предишния кабинет и възстановите първоначалния текст в Наредба 4, който да съответства на европейските правила в</p>		
--	--	--	--

отпускането на комбинираните лекарствени продукти съдържащи Трамадол до 50 мг.

Моля Ви не допускайте България да се превърне в прецедент в европейските регулации и правила по реализиране на Децентрализирана процедура на взаимно признаване на разрешенията за употреба на ключови медикаменти!

Становище на Българското дружество по токсикология и Българското научно дружество по фармация:

Болковите синдроми и особено хроничната болка са основна причина за визити както при общопрактикуващите лекари, така и при съответните медицински специалисти, в т.ч. невролози, неврохирурзи, ортопеди, ревматолози и др. Неадекватното овладяване на болковите синдроми е свързано с неблагоприятно повлияване на качеството на живот на пациентите, а при острата болка и с повишен риск от хронифициране, при което конвенционалните терапевтични подходи и модалности стават по-неефективни. В този ред на мисли достъпът на пациентите до ефективни и безопасни продукти с аналгетична активност е от огромно значение за ефективното справяне с болковите синдроми и асоциираните с тях състояния и усложнения.

В ЕС са разрешени за употреба редица продукти за лечение на остра и хронична болка, на основата на ненаркотични аналгетици, нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ), опиоидни аналгетици или комбинации от тези лекарства. Важно е да се отбележи обаче, че при прецизиране на режима на отпускане следва да се

	<p>има предвид комплексна оценка на рисковете от нежелани лекарствени реакции, хабикуация и лекарствена зависимост, както и безопасността при продължителна фармакотерапия или при случайно или инцидентно предозиране. Гранично положение между ненаркотичните аналгетици/НСПВЛ и слабо активните опиоиди по хода на т.нар. „аналгетична стълбица” заемат фиксираните дозови комбинации (ФДК) между първия клас лекарства с добавяне на НИСКИ дози опиоиди или вещества — адюванти (лекарства потискащи ЦНС, кофеин, тиамин и др.). Най-често се използват продукти на основата на paracetamol, metamizole (особено в Източна или Югоизточна Европа) с ниски дози слабо активни опиоиди — codeine, tramadol и др. Повечето продукти са двукомпонентни, но в редица държави са налични продукти на основата на три и повече лекарства, разработени на основата на постулиран синергизъм и очаквано повишаване на ефективността спрямо съответните „монокомпонентни лекарствени продукти. Единствената комбинация, обаче, която е разработена на основата на доказан супраадитивен синергизъм, установен категорично при човешки модел на болка в рамките на клинично проучване, а не на теоретична основа, е ФДК от tramadol и paracetamol. Повечето от алтернативните комбинирани продукти, в т.ч. значителен брой на безрецептурен режим на отпускане, са създадени на основата на теоретично очакван синергизъм, без доказателства за предимство пред съответните еднокомпонентни лекарствени продукти от клинични проучвания с адекватен дизайн.</p>		
--	--	--	--

Важно е да се отбележи, че тези две лекарства имат комплементарни механизми на действие — tramadol е агонист на μ -опиоидните рецептори и инхибитор на обратното поемане на серотонин и норадреналин[2-4] а paracetamol е циклооксигеназен инхибитор и фармакологичен модулатор на Ларгинин/ГЧО-сигналната каскада и ендоканабиноидната система[5-8] За разлика от НСПВЛ, които при хронична употреба са асоциирани с редица рискове от страна на стомашно-чревния тракт, бъбречната функция и регулацията на тромбоцитната агрегация и артериалното налягане, комбинацията от paracetamol + tramadol, която поради супраадитивния синергизъм се прилага в сравнително ниски дози на отделните компоненти, се отличава с отличен профил на безопасност, дори при продължителен прием, в т.ч. при пациенти получаващи антихипертензивно лечение, тромбоцитни антиагреганти или антикоагуланти Освен това, във връзка с мултимодалната аналгезия, която осигуряват двата компонента, тази ФДК може да повлиява както ноцицептивна, така и невропатна болка или болкови синдроми със смесен механизъм на възникване на симптоматиката.

Синергизмът между двете лекарства позволява в тези ФДК те да се прилагат в дози, които са по-ниски от тези, в които те са ефективни при монотерапия. Това е свързано не само с опиоид-спестяващ ефект, но и с намаляване на използваните денонощни дози paracetamol. Тази комбинация, освен това, се отличава с по-бързо настъпващ и по-продължителен ефект, в сравнение с приложението на двата аналгетика самостоятелно.

	<p>За разлика от повечето комбинирани аналгетични продукти, клинична ефективност на ФДК от paracetamol+tramadol са с установена в адекватни проучвания клинична ефективност при болкови синдроми с различна патогенеза и интензитет, в т.ч. постоперативна болка, мигрена, мускулоскелетна болка, боли в кръта, остеоартроза, ревматоиден артрит или диабетна полиневропатия[10-20] (виж Таблица 1), като и които дават възможност за базирана на доказателствата клинична трансляция на установения супраадитивен синергизъм на аналгетичното им действие. При това, както се вижда от представените в таблицата данни за средните дневни дози, в тези проучвания и двата компонента са прилагани в значително по-ниски дози от допустимите по продуктова литература максимални дневни дози (400 mg за tramadol и 4000 mg за paracetamol).</p> <p>Tramadol/paracetamol има добре установен профил на поносимост в клинични проучвания с продължителност до 3 месеца, като еднократна и многократна доза от тази ФДК обикновено се понася добре при възрастни пациенти с умерена до тежка болка. ФДК tramadol/paracetamol като цяло се понася добре и при пациенти на възраст > 12 години, както и в подгрупата от гериатрични пациенти на възраст над 75 години, които са били включени в голямото обсервационно проучване за ефективност и ефикасност в общата практика (ELZA - Efficacy and safety of ZALdiar). Като цяло гаденето, замаяността и сънливостта са най-честите нежелани събития, описани в контролираните клинични изпитвания и в обсервационното проучване ELZA. В сравнение с други аналгетици,</p>		
--	---	--	--

	<p>в клинични изпитвания профилът на поносимост на tramadol/paracetamol като цяло е сходен с този на tramadol или на други ФДК при пациенти с остра или подостра болка, като е важно да се отбележи, че в някои случаи честотата на НЛР е дори по-ниска. Дългосрочният профил на безопасност е оценен в едно открито проучване, при което прилагане в продължение на две години показва добра поносимост при пациентите.</p> <p>Следва да се отбележи, че дори при монотерапия с tramadol, при което това лекарство се прилага в значително по-високи дози от тези във ФДК наркотичната зависимост и злоупотребата са редки. Има съобщения за изолирани случаи на серотонинов синдром по време на едновременната употреба на трамадол в комбинация с други серотонинергични лекарствени продукти като селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRIs) или с MAO инхибитори. За разлика от други опиоиди, трамадол няма клинично значими ефекти върху дихателните или сърдечно-съдовите параметри при препоръчаните по продуктова литература дози. По отношение на профила на безопасност и режима на отпускане следва да се има предвид, че в цялата опаковка на продуктите, съдържащи 10 таблетки от ФДК се съдържа по-малко количество на двата компонента от максимално допустимите дневни дози. В токсикологичен аспект тези продукти могат да се разглеждат като сходни на аналогичните комбинации на paracetamol и ниски дози codeine, някои от които се отпускат без лекарско предписание.</p>		
--	---	--	--

	<p>В заключение, продуктите на основата на tramadol/paracetamol (37,5mg/325 mg) представляват ефективна и като цяло добре поносима алтернатива на НСПВЛ и други аналгетици, в т.ч. на други ФДК, съдържащи paracetamol. Аналгетичната му ефикасност е подобна на тази при други комбинирани продукти, но с предимството на по-ниската честота на някои нежелани лекарствени реакции. Освен това, благодарение на опростените и удобни режими на дозиране, по отношение на отделно прилаганите средства, тези ФДК имат потенциал за подобряване на комплайнса на пациентите и придържането към терапията, важен аспект на ефективното управление на болката. Наличните клинични данни показват, че комбинираното прилагане на tramadol/paracetamol е адекватен подход за осигуряване на мултимодална аналгезия при пациенти с умерена до тежка болка, при отлична поносимост и възможност за отлагане на включването на пълна доза опиоиден аналгетик, особено при хроничните болкови синдроми.</p> <p>Тези данни дават основание да считаме, че режимът на отпускане на ФДК с обикновена рецептурна бланка е достатъчно надежден механизъм за осигуряване на ефективна и безопасна употреба, комплайнс на пациентите и ефективен контрол на болката, като при това осигуряват достъп на пациентите до надежден аналгетичен продукт, повлияващ болкови синдроми с различен интензитет и продължителност. Дозите на индивидуалните активни вещества във ФДК от tramadol/paracetamol и особено предвид броят на дозовите единици в опаковките на съответните лекарствени продукти, не дават основание да се</p>		
--	--	--	--

	счита, че употребата им е асоциирана с рискове, налагащи режим на отпускане със зелени рецептурни бланки.		
2. Българската асоциация за развитие на паралелната търговия с лекарства (писмо № 15-00-325/25.10.2021 г.)	<p>Българската асоциация за развитие на паралелната търговия с лекарства (БАРПТЛ) изцяло подкрепя защитата на интересите на българските пациенти за безпрепятствен достъп до лекарствени продукти с гарантиран произход. Като обществено ангажирана неправителствена организация, обединяваща високоетични и съблюдаващи закона паевропейски дистрибутори БАРПТЛ търси диалог във Ваше лице за преодоляване на многократно сигнализиран от пациенти и алармиран от наши членове проблем, свързан с пропуск в Наредба № 4 от 4 март 2009 г. за условията и реда за предписване и отпускане на лекарствени продукти.</p> <p>Лекарствените продукти от паралелен внос представляват еднакви или подобни продукти на продукти, които вече са разрешени за употреба и присъстват на българския пазар имат еднакво търговско наименование еднакъв качествен и количествен състав по отношение на активното вещество предлагат се в една и съща лекарствена форма в една и съща първична опаковка и с подобен графичен дизайн.</p>	Не се приема	<p>При предписване и отпускане на лекарствени продукти, заплащани напълно или частично от НЗОК, следва да се спазват изискванията на Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ) и Наредба № 4 от 2009 г.</p> <p>При предписване на посочените лекарствени продукти, съответния медицински специалист е задължен да впише кода на НЗОК в амбулаторния лист, който се съхранява в досието на здравноосигуреното лице за отчетност и контрол.</p> <p>Съгласно чл. 214, ал. 1 от ЗЛПХМ, лекарствен продукт, разрешен за употреба в друга държава членка, може да се внася паралелно на територията на Република България, когато е еднакъв или подобен на лекарствен продукт, разрешен за употреба в Република България по реда на ЗЛПХМ. Според ал. 2 на цитираната разпоредба еднакъв или подобен лекарствен продукт е този, който има еднакъв качествен и количествен състав по отношение на активното вещество/активните вещества, предлага се в една и съща лекарствена форма, предлага се в една и съща първична</p>

	<p>Между вече разрешените за употреба в България лекарствени продукти и тези от паралелен внос няма разлика като те представляват един и същ продукт поради което предписването и отпускането на който и да е от тях би имало напълно еднакво значение, както от гледна точка на предписващото лице и на фармацевта, така и на пациента.</p> <p>Въпреки това продуктите от паралелен внос имат различен НЗОК-код от този на еднаквия или подобен продукт. Това обстоятелство ощетява паралелните вносители, поставяйки ги в неблагоприятно положение спрямо другите търговци. То се отразява и на пациентите в страната чрез множество откази за отпускане на лекарствени продукти с обяснение, че не могат да опуснат предписаното им лекарство, тъй като то е налично, но с друг НЗОК-код.</p> <p>Намираме за напълно нецелесъобразно на пациентите в страната да бъде отказвано отпускането на лекарствен продукт, който е наличен в аптеката, поради чисто административните причини, свързани с НЗОК-кода и решими чрез промени в поднормативен акт.</p> <p>Проведохме разговори с лекари и фармацевти и стигнахме до балансирано и разумно предложение, което в най-малка степен ще предизвика, каквито и да е промени в досегашната практика, а същевременно ще гарантира на неограничен брой пациенти</p>	<p>опаковка, с подобен графичен дизайн на опаковката.</p> <p>Заместването на даден лекарствен продукт с еднакъв или подобен на него лекарствен продукт по съществото си представлява генерично заместване, което към настоящия момент не е уредено в действащото законодателство. Съгласно разпоредбата на чл. 16 от Наредба № 4 от 2009 г. при предписване на всеки отделен лекарствен продукт лекарят е задължен да се информира от пациента за предшестващо или съпътстващо лечение с други лекарствени продукти. Във връзка с изложеното може да се направи обоснован извод, че лекуващият лекар е отговорен за прилаганата терапия, той е лицето, което има достатъчно информация относно здравословното състояние на пациента и не бива да се подменя неговата воля при избора на лекарствения продукт, който ще се прилага за лечението на съответното заболяване.</p> <p>Във връзка с посочената в становището цел на отправеното предложение, а именно гарантиране на достъпа на пациентите до лекарствени продукти, следва да се отбележи, че нормата на чл. 26, ал. 2 и 3 от Наредба № 4 от 2009 г. е императивна по отношение на извършването на промени в предписаните лекарствени продукти по съответната рецептурна бланка. Такива могат да бъдат направени само от лекарят, издал рецептата, като за целта същият анулира неизпълнената рецепта и издава нова. В този смисъл не е налице</p>
--	--	--

	<p>безпрепятствен достъп до лекарствени продукти.</p> <p>То се състои във въвеждането на възможността фармацевтът в случай на липса на лекарствения продукт с НЗОК-кода, посочен от предписващия да замени така въведения код с този на същия продукт от паралелен внос в случай че последният е наличен в аптеката. Същото следва да важи и ако е изписан НЗОК-кода на продукт от паралелен внос, който да бъде сменен, ако в аптеката липсва конкретния продукт и се позволи да бъде изписан еднакъв продукт на първоносителя.</p> <p>Изрично следва да се подчертае, че това следва да важи само в случай, че предписаният продукт със същото търговско наименование е налице в аптеката, но с друг НЗОК-код, да преодолее това административно противоречие и в крайна сметка да предостави на пациента нужния му лекарствен продукт.</p> <p>С минимални промени на отворената за обществено обсъждане Наредба № 4 от 4 март 2009 г. за условията и реда за предписване и отпускане на лекарствени продукти и в частност в чл. 31 - чл. 34 от нея и приложенията, може да бъде предвидено въвеждането на ново (допълнително) поле за НЗОК-код на рецептите, което да бъде попълвано от фармацевта единствено в горепосочените случаи и при строго установени правила, които да гарантират, че тази замяна на кода не променя назначената терапия и няма нищо общо с генеричното заместване, тъй като се</p>		<p>ограничаване на достъпа на пациентите до предписаните им лекарствени продукти, тъй като в случай на липса на същите, лекуващият лекар има правото да извърши промяна в предписанието, като замени липсващият с наличен в аптекната мрежа лекарствен продукт.</p>
--	---	--	---

	<p>отпуска продукт със същото търговско наименование, еднакъв качествен и количествен състав по отношение на активното вещество, лекарствена форма и дозови единици.</p>		
<p>3. Българско дружество по клинична токсикология (писмо № 26-00-3584/ 27.10.2021 г.)</p>	<p>Във връзка с общественото обсъждане на Проект на Наредба за изменение на Наредба № 4 от 2009 г. за условията и реда за предписване и отпускане на лекарствени продукти, моля да съобразите следните факти:</p> <ul style="list-style-type: none"> - до настоящия момент не е искано официалното становище на сдружението Българско дружество по клинична токсикология, обединяващо всички клиницисти, работещи в областта на клиничната токсикология у нас и експертите в областта на съдебно-токсикологичната експертиза; - представители на определена фармацевтична фирма са контактували с някои от нашите колеги, като проведените с тях разговори са касаели профила на лекарствена безопасност на определен лекарствен продукт, случаи на интоксикация и зависимости, а не е било обект на обсъждане свободното отпускане на трамадол-съдържащи лекарствени средства, което е същността на въпроса (а не профила на безопасност, както манипулативно се спекулира с това); 	<p>Приема се по принцип.</p>	<p>Виж мотивите по т. 1.</p>

	<p>- в изготвения проект липсват данни от Изпълнителната агенция по лекарствата за постъпили сигнали по отношение на нежелани лекарствени реакции (вкл. случаи на зависимост), свързани с трамадол-съдържащи медикаменти;</p> <p>- в мотивите на изготвения проект изцяло липсват становищата на експертите у нас, които от години пряко работят в областта на превенцията и експертизата на наркотични вещества, само защото не съвпадат с внесеното предложение за промяна – липсва становището на проф. Снежа Златева, доказан специалист клиничен-токсиколог, ръководител на едно от най-големите в страната токсикологични звена, с дългогодишен опит в превенцията на употребата на наркотици. Липсва и становището на проф. Васил Атанасов председател на Експертния съвет по наркотични вещества и експерт на EMCDDA, ръководител на най-голямата токсикологична лаборатория у нас, проследяваща употребата на наркотични вещества. Прави впечатление, че само се цитира името на колега-клиницист (доц. Маргарита Гешева, председател на Експертния съвет по клинична токсикология към МЗ), но липсва становище на този Експертен съвет, тъй като такова също не е искано. Липсват становища и на другите токсикологични центрове у нас — ВМА-София, Клиника по токсикология при УМБАЛ „Плевен“. В същото време се цитират имена и се представят избирателно становища на</p>		
--	--	--	--

	<p>колеги, които нямат професионален опит в клиничната токсикология и експертизата на наркотични вещества;</p> <ul style="list-style-type: none">- не е взето под внимание решението на Националния съвет по наркотични вещества, посочено в Протокол-решения от 23.10.2020 г., като настоящето предложение е в разрез с взетото решение и това не се коментира. Следва да се има предвид, че предложението за поставяне под контрол е внесено от Експертен съвет, в който участват доказани наши лекари от областта на фармакологията и клиничната токсикология;- не са взети и становища на редица институции у нас, включително и на Прокуратурата на Република България, като същите не се споменават в изложените мотиви;- не на последно място някои от основните изложени мотиви, са крайно несериозни (напр. касаещи промяната на опаковките). Във време на електронно здравеопазване, твърдение, че отпускане на лекарствен продукт по рецепта би ограничило достъп до него е несериозно. <p>Българското дружество по клинична токсикология изразява становище, че следва да се вземе под внимание експертизата на специалистите у нас, които са професионално ангажирани с темата наркотични вещества, без да се противопоставят имена на колеги и съсловни сдружения за постигане на една или друга комерсиална цел.</p> <p>Проблемът с трамадол-съдържащите препарати не е проблем на токсикологията и</p>		
--	--	--	--

	лекарствената безопасност, а е проблем на контрола на отпусканите по лекарско предписание лекарствени продукти у нас - няма друга страна член на ЕС, в която такъв се закупува свободно, каквато е реалната практика към момента у нас.		
--	---	--	--

Д-Р ДИМИТЪР ПЕТРОВ
Заместник-министър на здравеопазването