

торинг метод, страни на провеждане, честота на визитите;

▶ техническа база – избор и настройки на системи (рискови индикатори, контроли, предупреждаващи съобщения, правила за достъп);

▶ доклади – изисквания, стандартни шаблони, правила за преглед и одобрение;

▶ срокове – за въвеждане на данни и отговор на запитвания, преглед на въведена информация, подаване на доклади;

▶ управление и ескалации на несъответствия с клиничния протокол, изследователския план и регулаторните изисквания;

▶ управление на изменения на протокола.

Заклучение

Мониторинг моделът, основан на оценка на риска, зависи от три основни фактора – хора, процеси и технологии. Адекватният анализ (под формата на оценка на риска) във фаза *планиране* и стриктното спазване на заложените процедури във фаза *прилагане* гарантират успешното прилагане на модела. Може да се посочат редица предимства на мониторинг модела, основан на оценка на риска, пред on-site мониторинга, за постигане на по-високо качество в клиничните изпитвания. В настоящата регулаторна рамка този модел има препоръчителен характер, но тенденцията е да придобие задължителен характер и да бъде използван винаги, когато това е възможно, предвид поставените цели за оптимизиране на процесите, завършване на клиничните изпитвания в кратки срокове с по-малко ресурси, за сметка на постигане на по-високо качество и гарантиране на безопасността на пациентите.

Методиката на провеждане на клинични изпитвания е динамичен процес, който излиза извън научната рамка и се развива непрестанно, поставяйки нови цели. Промените в провеждането на клинични изпитвания и развитието на регулаторните изисквания позволяват значимото подобрене на грижите за пациентите, безопасността и клиничните резултати.

Библиография

1. ICH. Guideline for good clinical practice, May 1996.
2. Guidance for industry: Oversight of clinical investigations – a risk-based approach to monitoring, U.S. Department of human and health services, Food and Drug administration, August 2013.
3. Reflection paper on risk based quality management in clinical trials, European Medicines Agency, EMA/269011/2013.
4. Slizgi, B., Franco, R., Hronec, M., Higher quality at lower cost: the benefits of portfolio-wide predictive analytics in clinical trial monitoring, Applied Clinical Trials, 26 August 2013.
5. Ansmann E., Hecht A., Henn D., Leptien S., Stelzer, H., The future of monitoring in clinical research – a holistic approach: Linking risk-based monitoring with quality management principles, GMS German Medical Science Journal, 2013; 11-Doc04; 4 February 2014.
6. Barnes, S., Katta, N., Sanford, N., Staigers, T., Verish, T., Technology Considerations to Enable the Risk-Based Monitoring Methodology, Therapeutic innovation and regulatory science 2014 48-536, originally published online 11 August 2014.
7. Buyse, M., Centralized statistical monitoring as a way to improve the quality of clinical data, Applied Clinical Trials Journal, 24 March 2014.
8. Kirkwood A., Cox T., Hackshaw A., Application of methods for central statistical monitoring in clinical trials, Clinical Trials SAGE J, 2013 10:783.
9. Rosenberg, M., Key Considerations in the Transition to Risk-Based Monitoring, Therapeutic Innovation and Regulatory Science, 2014 48: 428 originally published online 23 January 2014.
10. E. Kostov, E. Grigorov, V. Belcheva, P. Hristova, Review of the historical aspects in the development of clinical trials. ASKLEPIOS 2013; 8(2):39-46.

Автори

Мария Бекирска – Нов български университет, e-mail: maria.bekirska@gmail.com;

Лилия Богданова – Национален център по обществено здраве и анализи; Илко Гетов – Медицински университет-София

ПРЕКЛАСИФИЦИРАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ – ПОЯВА И РАЗВИТИЕ НА КОНЦЕПЦИЯТА

V. Belcheva, E. Grigorov, I. Getov

RECLASSIFICATION OF MEDICINAL PRODUCTS – BIRTH AND DEVELOPMENT OF THE CONCEPT

V. Belcheva, E. Grigorov, I. Getov

Резюме. Процесът на пререгистриране на лекарствени продукти от такива, отпускани по лекарско предписание, в лекарства без рецепта (OTC) в САЩ започва през 1972 г. и все още продължава. Основава се на поправката Durham-Humphrey от 1951 г., която изменя Федералния закон за храни, лекарства и козметика (FD&C), приет през 1938 г. Поради свободната им и широка достъпност, от значение е OTC лекарствата да се употребяват правилно и рационално, следователно да са свързани с ниска честота на сериозни нежелани лекарствени реакции или нежелани събития, както и нисък потенциал за увреждане в случай на злоупотреба.

Summary. The process of reclassification of medicinal products from those available on prescription to non-prescription medicines (OTC) in the USA began in 1972 and still continues. It is based on the amendment Durham-Humphrey 1951, which amends the Federal Law on Food, Drug and Cosmetic (FD & C), adopted in 1938 after her FD & C requires manufacturers to create safer drugs and to provide adequate labeling this type of products aimed at health professionals. OTC drugs, if used correctly and rationally, because they are freely and widely available, must be associated with a low incidence of serious adverse reactions or adverse events as well as low potential for damage in case of abuse.

Key words: Reclassification, medicinal products, birth, concept

Въведение

"Преминването на лекарства от статут по лекарско предписание към такъв без рецепта е логично и системно развитие на съвременното здравеопазване" [11].

Обозначаването за лекарствен продукт без лекарско предписание на английски и български език е популярно с абревиатурата „OTC“ образувана от началните букви на думите „over the counter“. Определението се развива бавно и постепено.

пенно през последните години. Процесът на прекласифициране на лекарствата води своето начало от САЩ. В неговата основа са научно обосновани регулаторни и законодателни нормативи, описващи безопасността, ефективността¹ и етикетиранието на продуктите [14]. Като най-съществени, тези критерии биват прилагани задължително с оглед извършването на оценка на съотношението полза/риск [27]. Поради свободната им и широка достъпност, от значение е ОТС лекарствата да се употребяват правилно и рационално, следователно да са свързани с ниска честота на сериозни нежелани лекарствени реакции или нежелани събития, както и нисък потенциал за увреждане в случай на злоупотреба. По отношение на ефективността им фармакологичното действие трябва да доведе до клинично значимо облекчаване на симптомите. Етикетиранието трябва да е ясно и точно, да осигурява адекватни указания за употреба и предупреждения, които да бъдат лесно разбрани от обикновения потребител. [25].

Законодателно начало на процеса на пререгистриране

През 1937 г., за да получи приятна на вкус и вид версия на новото си течно антибактериално средство, съдържащо *сулфаниламид (sulfanilamide)*, компанията Масенджил (Massengill) небрежно използва разтворителя диетилен гликол, който е познат също и като антифриз [7]. Полученият продукт, популярен с името Елексир сулфаниламид (Elixir Sulfanilamide), убива 107 души в САЩ, предимно деца, преди да бъде бързо блокиран и изтеглен от пазара.

Компанията Massengill е осъдена, а химикът, отговорен за тази разработка – Харолд Уоткинс (Harold Watkins), се самоубива. Трагедията провокира подготвянето и приемането на „Федералния закон за храни, лекарства и козметика“ (Food, drugs and cosmetic act) през 1938 г. Новата глава за лекарствата в документа цели именно предотвратяването на подобни негативни събития, създавайки нова система за контрол на лекарствени продукти, която да предоставя максимална защита за пациентите, като същевременно стимулира медицински изследвания и напредъка на проучванията [33].

Самият процес на ОТС пререгистрирането в САЩ започва през 1972 г. и все още продължава. Той се основава на поправката на Durham-Humphrey от 1951 г., която изменя Федералния закон за храни, лекарства и козметика (FD&C act), приет през 1938 г. Съответните членове гласят: №503(b)(1)(A): Заради токсичност или потенциално вредни въздействия – не е безопасен, освен ако не се използва под надзор (*Because of toxicity or potentially harmful effects – not safe unless used under supervision*) или №503(b)(1)(B): Ограничен по одобрено приложение и да се използва под надзор (*Limited by approved application to use under supervision*) [21]. След тази поправка FD&C изисква от производителите създаване на доказано безопасни лекарства, с адекватно етикетирани, насочено към здравните специалисти [20]. Именно тези законодателни промени следва да се разглеждат като изходна точка на съвременната история на ОТС лекарствата [16]. Поправката на Durham-Humphrey има за цел да се преодолеят пропуските на FD&C и да се осигури нормативната база за категоризацията на лекарствата в два специфични класа, а именно: лекарства, отпускани по рецепта и такива без лекарско предписание [11].

Определяне на режима на предписване и отпускане на лекарствата

Приема се, че ОТС статутът на лекарства се подразбира, освен ако те не могат да бъдат използвани и отпускани безопасно, без да е необходимо лекарско наблюдение и следо-

вателно трябва да бъдат отпускани единствено по лекарско предписание. Това се отнася специално и в най-голяма степен към лекарства, които предизвикват привикване, зависимости, които имат неблагоприятен профил на безопасност или са с нова одобрена терапевтична индикация, която налага задължителна употреба под професионално медицинско наблюдение [27]. Като следствие от трагедията с *талидомид (thalidomide)* се стига до приемането на т.нар. „Лекарствени поправки“ на Kefauver-Harris през 1962 г., където е отбелязан този световен проблем. Законодателните мерки също се смятат като „основно събитие, което задвижва настоящите процеси на прекласификация“ [11, 22]. Неговата първостепенна цел е да затегне контрола – производителите вече трябва да докажат не само безопасността, но и ефективността относно предназначението на продукта, който представят на пазара [35].

Аналогична философия лежи в основата на класификационните правила на Европейския съюз. Всички лекарства трябва да се отпускат без рецепта, освен ако отговорят на един от критериите, включени в член 71 от Кодекса на Общността (т.е. член 71 от Директива 2001/83/ЕО), когато е необходимо да се отпускат по лекарско предписание (AESGP Foundation 2002).

Според този нормативен акт, лекарствени продукти се отпускат с рецепта, когато:

А. Могат да представляват пряка или косвена опасност за здравето на хората, дори при правилна употреба, ако се използват без медицинско наблюдение, или

Б. Често и до голяма степен се употребяват неправилно, в резултат на което е вероятно да представляват заплаха за здравето на хората или

В. Съдържат вещества или продукти, чието действие и/или странични ефекти изискват последващо допълнително изследване, или обикновено се предписват от лекар, за да бъдат прилагани парентерално.

По този начин в нормативната уредба е заложено, че лекарствата са със статут „по лекарско предписание“ по изключение [27] и този факт е в основата на двата законодателни подхода – на ЕС и на САЩ.

Като страна членка на Европейският съюз, България е възприела изцяло законодателството на ЕС и се води от него както по отношение на регистрационния режим на лекарствени продукти, така и по отношение на цялостното регулиране на здравеопазването на нейната територия [1].

Промяна в режима на предписване и отпускане на лекарствата

Първият документиран случай на прекласифициране на един лекарствен продукт и преминаването му от лекарство, отпускано по рецепта, към такова без лекарско предписание е *ацетаминофен (acetaminophen)*. Това се случва в края на 50-те години на миналия век, в резултат на събирането на множество доказателства за неговата безопасност. През 1957 г. Комитетът на британската фармакопея го наименова и като *парацетамол (paracetamol)*, което име остава популярно и използвано в Европа и до днес [12]. Лекарството е аналгетик-антипиретик, което може да се закупи като ОТС. Това е и началото на тенденцията за ранна промяна в режима на отпускане на лекарствата [35].

Дефиниция за суйтч (Rx-to-OTC switch)

Обобщавайки посоченото по-горе, терминът "прекласификация от Rx-към-ОТС се отнася за процеса на преминаване на лекарства от статут „с рецепта (Rx)“ към статут „без рецепта“, т.нар. „over-the-counter (OTC)“ статут. Mahecha описва дефиницията на Американската агенция за храните

¹ Като цяло лингвистичната употреба на "ефективност" се отнася до ефекта от лечението, който се наблюдава в "реалния свят" в обичайната практика и трябва да се различава от термина "ефикасност", който обратно – се отнася до ефекта от лечението, демонстриран при строго определени условия в рамките на клинични рандомизирани контролирани проучвания [4, 8, 13].

и лекарствата (FDA) за прекласификация от Rx-към-ОТС, като „ОТС маркетинг на лекарствен продукт, който веднъж вече е съществувал като лекарствен продукт, отпускан по лекарско предписание (Rx) за същото показание в същата концентрация, доза, продължителност на употреба, лекарствена форма, популация и начин на приложение“ [18]. В повечето случаи обаче, поради липсата на контрол от лекар, ОТС показанията, популацията, както и продължителността на използване и т.н., са по-тесни и по-ограничени, в сравнение с тези на лекарствата, отпускани по лекарско предписание.

Съвременна ера на суитчовите

Съвременната ера на суитчовите започва от 09.09.1976 г., когато Американската агенция за храни и лекарства (FDA) одобрява промяната в режима на предписване и отпускане на *Бромфенирамин малеат (Brompheniramine maleate)* от фармакологичната група на антихистамините, който става достъпен за пациентите, без да е необходима рецепта [17].

Погледнато в исторически план, суитч с най-голямо въздействие върху системата на здравеопазване е прекласификацията на *ибупрофен (ibuprofen)*, който през 1984 г. започва да се отпуска без лекарско предписание и по този начин измества *аспирин (aspirin)*, който до този момент е най-популярното нестероидно противовъзпалително средство. Това се счита и за начало на модерната ера на преквалифициране на лекарствени продукти.

Този суитч е последван от поредица промени на класификацията на вещества или лекарства, подходящи за лечение на лесно разпознаваеми, самоограничаващи се и самостоятелно управляеми остри заболявания, традиционно подлагани на самолечение. Впоследствие, като катализатор за процеса, обикновено се разглежда предстоящата глобална „мегатенденция“ на осъзнаване от хората на необходимостта да поддържат по-добра физическа форма, здраве и красота [29, 2].

В същото време ползите, свързани с предстоящата прекласификация, например предоставянето на права на пациента с по-широк и удобен достъп до нови терапии за самолечение, възможността за фармацевтичната промишленост за подобряване на рентабилността, и значителни икономии на разходи за системите на здравеопазване, което е от голямо значение, насърчват по-нататъшното развитие на процеса за прекласифициране от Rx-към-ОТС [25]. Като резултат от нарастващото доверие на обществеността и мнението на водещи специалисти в областта на здравеопазването и здравния мениджмънт, лекарства, които вече са ОТС за определени заболявания (напр. хидрокортизон за контактен дерматит) са предложени за дерегулация с допълнителни показания (като екзема) и за по-продължителна употреба [5]. От друга страна, по-ефективни терапевтични възможности, утвърдени по лекарско предписание, са предложени да преминат към статут без лекарско предписание за лечение на традиционни и добре установени ОТС индикации (напр. H₂-блокери или инхибитори на протонната помпа (PPIs) за лечение на киселини в стомаха) [10, 30]. Днес тези два „потока“ на движението за прекласифициране са довели до промяна в класификацията както на лекарства, които преди са били по Rx, така и на показанията, при които тенденцията е да бъдат все повече, по-сложни и (полу-) хронични по своето естество [2, 35].

В Европа броят на заболяванията, които се смятат за подходящи за самостоятелно лечение без лекарско предписание, включително „лека до умерена болка“, „кашлица и простуда“, „запек“ и по-слабо изразени кожни проблеми, е значително ограничен до 1980 г. Все пак, културни и политически промени, подобни на тези в САЩ, основаващи се на промяната на отношението на пациентите към здравеопазването и на нарастващо желание те да поемат отговорност за собственото си здраве, водят до „новата ОТС парадигма“ [24].

Според Rosenau, който се занимава с развитието на самостоятелните грижи/самолечението като цяло, „прекласификацията е довела до съществена, но все още непризната модификация на косвената дефиниция на лекарствата с рецепта. Обозначението „Rx“ вече не означава, че конкретно лекарство по своята същност е опасно, потенциално токсично или вредно, а само указва, че трябва да се използват по лекарско предписание и под наблюдение на медицински специалист. Все по-често това показва, че са необходими данни от предварително проучване, докато се натрупа опит и може да се направи оценка на съотношението полза/риск, след което лекарството може да премине към ОТС статут“ [22]. Освен това, продължаващите усилия за идентифициране на информационните нужди на широката общественост и на здравните специалисти, както и откриването и изследването на възможни нови сфери за самостоятелно лечение, целят разширяване на обхвата и на броя заболявания, които подлежат на самолечение. Това днес също дава ясна представа за нарастващото значение на прекласификацията от Rx-към-ОТС в световен мащаб.

Обосновка на “Rx-to-ОТС switch” (Rx-към-ОТС суитч)

Не съществува единен рационален подход за прекласификация от Rx-към-ОТС, поради комплексния характер на прекласификационния процес на едно лекарство от Rx към без лекарско предписание, както и поради факта, че в него участват много заинтересовани страни. За различните засегнати групи, движещите сили за преминаването от Rx-към-ОТС са твърде разнообразни и многофакторни, както и зависят от потенциалните ползи, заложи в конкретна прекласификация [15].

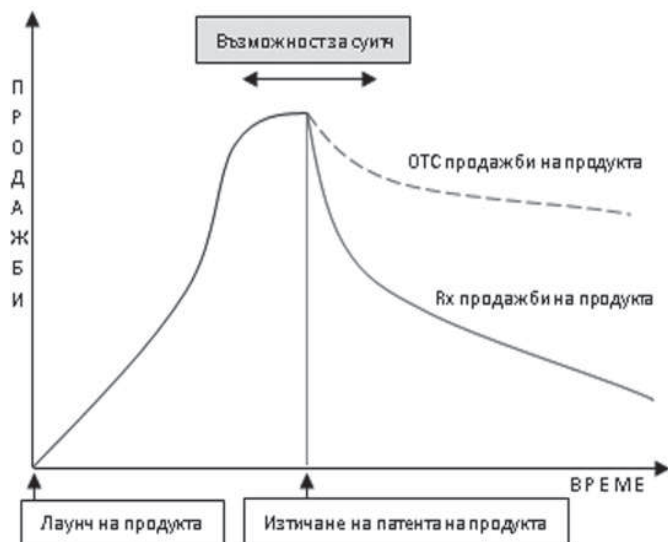
Извън сектора на фармацевтичната промишленост, възможно най-важната вътрешна движеща сила за прекласификация от Rx-към-ОТС е винаги преобладаващата необходимост от имплементиране на мерки за ограничаване на разходите и предпазни действия за тях, както и от желанието разходите за лекарства да се прехвърлят от страна на правителството/публичните фондове към отделния потребител [5]. Множество икономически анализи на прекласификация от Rx-към-ОТС показват общо намаление на разходите за системата на здравеопазване, като част от тези разходи се пренасочват „от държавния към частния бюджет“ [3, 25, 28]. Дискусиите за икономическото въздействие върху различните участници в тази система обаче са противоречиви.

Тенденцията към дерегулиране на лекарства по лекарско предписание към статут без лекарско предписание се подкрепя от значителна част от фармацевтите. По този начин им се предоставя възможността да докажат уменията си, въз основа на по-широк спектър от опции за ефективно лечение на пациентите, както и в зависимост от конкретната ситуация, предоставяща допълнителни икономически възможности [5, 11].

Исторически, преобладаващият дял в иницирането на прекласификация на определени лекарствени вещества или лекарствени продукти от Rx-към-ОТС се заема от фармацевтичната промишленост. В анализ на особеностите на процеса на прекласификация от Rx-към-ОТС, Mahecha твърди, че мотивацията на фармацевтичните производители предимно се основава на стратегически причини, свързани с продажбите на лекарствения продукт, с управление на жизнения цикъл (*Фигура 1*), защита от генеричната конкуренция след изтичане на патента на Rx или разширяването и ръста на портфолиото на ОТС продукти, в отговор на нуждите на потребителите и искания за иновативни продукти за самолечение [11, 18, 19]. По този начин насърчената самостоя-

телност и повишеният избор на потребителя, без да се прави компромис с безопасността на потребителя и икономическото благосъстояние, са водещи в процеса на оценяване на потенциала за прекласификация [2].

Фигура 1. Мястото на суитча в жизнения цикъл на един лекарствен продукт



В научните си публикации Palumbo споменава интересния факт, че в страните с хармонична институционализирана система на здравеопазване, опцията за прекласифициране на лекарствени продукти предоставя възможност „виртуално да се елиминира призрактът на трети лица платци, като пречка”, поради което определените ограничения се премахват [20], като национална регулация на цените, както и договори за отстъпки, и/или проблемите на реимбурсиране (ако е приложимо) [9].

Въз основа на предходните аргументи не е учудващо, че почти всички OTC лекарства с високи продажби са станали такива след прекласификация от предишен статут по лекарско предписание [6, 25]. В действителност, преминалите от Rx към-OTC продукти в САЩ съставляват около 50% от всички OTC продажби и с някои от тях се е създала изцяло нова категория на самолечение, която преди това не е била на разположение на потребителите (напр. целяща отказване от тютюнопушенето или лечението на косопад) [18]. По същия начин, в Европа 8 от 20-те най-добри марки сега са вследствие на прекласификация на продуктите [31].

Заключение

Прекласифицирането на лекарства има над 40-годишна история, като процесът започва в САЩ. То обикновено се свързва с множество ползи, но и рискове за пациентите, които влияят не само на широката общественост като основен потребител на прекласифицираните продукти, но също така и на други ангажирани институции, здравни специалисти – фармацевти и лекари, здравноосигурителни дружества и не на последно място – държавата и публичните фондове, представлявани от съответните управленски органи и организации, разпоредители с бюджетни средства и др.

Библиография

1. Беков, Т. Социална фармация и фармацевтично законодателство. Учебник. Издателство на МУ-Плевен, 2014.
2. AESGP. The Economic and Public Health Value of Self-Medication. Brussels; 2004.
3. Aronson, JK. From prescription-only to over-the-counter medicines ('PoM to P'): Time for an intermediate category. Br Med Bull. 2009;90(1):63-9.
4. Black, N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. BMJ. 1996; 312(7040):1215-1218.
5. Bond, C. The over-the-counter pharmaceutical market – policy and practice. Eurohealth (Lond). 2008;14(3).
6. Burstein, A. Anatomy of a successful Rx-to-OTC switch. Med Mark Media. 1994;29(6):10-2.
7. Calvery, HO, Klumpp TG. The toxicity for human beings of diethylene glycol with sulfanilamide. South Med J. 1939;32:1105-9.
8. D'Agostino, RB, D'Agostino, RB. Estimating treatment effects using observational data. JAMA. 2007;297(3):314-6.
9. Enns T, Damm K, Graf von der Schulenburg. Freier Preiswettbewerb auf dem deutschen OTC-Markt ... PharmacoEconomics Ger Res Artic. 2011;9(1):3-10
10. Feldman, M. Pros and cons of over-the-counter availability of histamine2-receptor antagonists. Arch Intern Med. 1993;153(21):2415-24.
11. Gossel T. Implications of the reclassification of drugs from prescription-only to over-the-counter status. Clin Ther. 1991;13(2):200-15; discuss 199.
12. Hanks, GW. Nonprescription analgesics: a review of acetylsalicylic acid, paracetamol, and phenacetin. Excerpta Medica; 1983.
13. Hlatky, M et al. Tying clinical research to patient care by use of an observational database. Statistics in Medicine. 1984;3(4):375-384.
14. Hodgson R et al. Measurement of long-term outcomes in observational and randomised controlled trials. Br J of Psychiatry. 2007;50.suppl:78-84.
15. Jacobs, LR. Prescription to over-the-counter drug reclassification. Am Fam Physician. 1998;57(9):2209-14.
16. Juhl, RP. Prescription to over-the-counter switch: a regulatory perspective. Clin Ther. 1998;20 Suppl C:C111-7.
17. Katzung, BG. Basic & Clinical Pharmacology [Internet]. Lange Medical Books/McGraw Hill; 2004.
18. Mahecha, LA. Rx-to-OTC switches: trends and factors underlying success. Nat Rev Drug Discov. 2006;5(5):380-5.
19. Pawaskar M, Balkrishnan R. Switching from prescription to over-the-counter medications: a consumer ... Manag Care Interface. 2007;20(1):42-7
20. Palumbo, FB. The impact of the Rx to OTC switch on practicing pharmacists. Am Pharm. 1991;NS31(4):41-4.
21. Pray, WS, Worthen DB. A History of Nonprescription Product Regulation. Taylor&Francis; 2003.
22. Rosenau, P. Medical Care Review. Health Administration Press; 1994.
23. Shiffman S, Gitchell J, Pinney J, Burton SL, et al. Public health benefit of over-the-counter nicotine medications. Tob Control. 1997;21;6(4):306-10
24. Shiffman S, Sweeney C. Ten years after the Rx-to-OTC switch of nicotine replacement therapy: what have we ...? Health Policy. 2008;86(1):17-26
25. Soller, RW. Evolution of self-care with over-the-counter medications. Clin Ther [Internet]. Elsevier; 1998;19(20):C134-40.
26. Soller, RW. The Over-the-Counter Scientific/Regulatory Paradigm. Drug Inf J. 1999;33(3):799-804.
27. Soller, R. Prescription-to-Over-the-Counter Switch Criteria. Drug Inf J. 2002;36:309-318.
28. Sullivan PW. Switching prescription drugs to over the counter: Consumers may benefit financially in examples from the US. Br Med J. 2005; 330 (7496):904-5.
29. Synder, K. Rising tide – New wave of Rx-to-OTC switches coming. Drug Topics. 1995;207:47-9.
30. Tasch, RF, Goeree R, Henke CJ, O'Brien BJ. Switching the histamine H2 receptor antagonist famotidine to nonprescription status in Canada. An economic evaluation. Pharmacoeconomics. 1996;9(1):61-75.
31. Tisman, A. The Rising Tide of OTC in Europe: Trends, Challenges and New Potential in a Rapidly Evolving Market. 2010;
32. USCHC. FDA's Prescription to Over-the-counter Drug Switch: Hearing Before the Subcommittee on Oversight and Investigations of the Committee on Energy and Commerce, House of Representatives, Ninety-eighth Congress, First Session on the Food and Drug Admin. U.S. Gov Printing, 1983.
33. Wax, PM. Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. Ann Intern Med. 1995;122(6):456-61.
34. WHO. Guidelines for the Regulatory Assessment of Medicinal Products for Use in Self-medication. World Health Organization; 2000.
35. www.wsmi.org; 36. www.ecigintelligence.com

Автори

Маг. фарм. Валентина Белчева – МЗМ, Факултет по Обществено здраве, МУ-София, тел. +359 888 123 338, e-mail: valentina.belcheva@gmail.com;

Евгени Григоров – Факултет по Фармация, МУ-Варна; Илко Гетов – Факултет по Обществено здраве, МУ-София