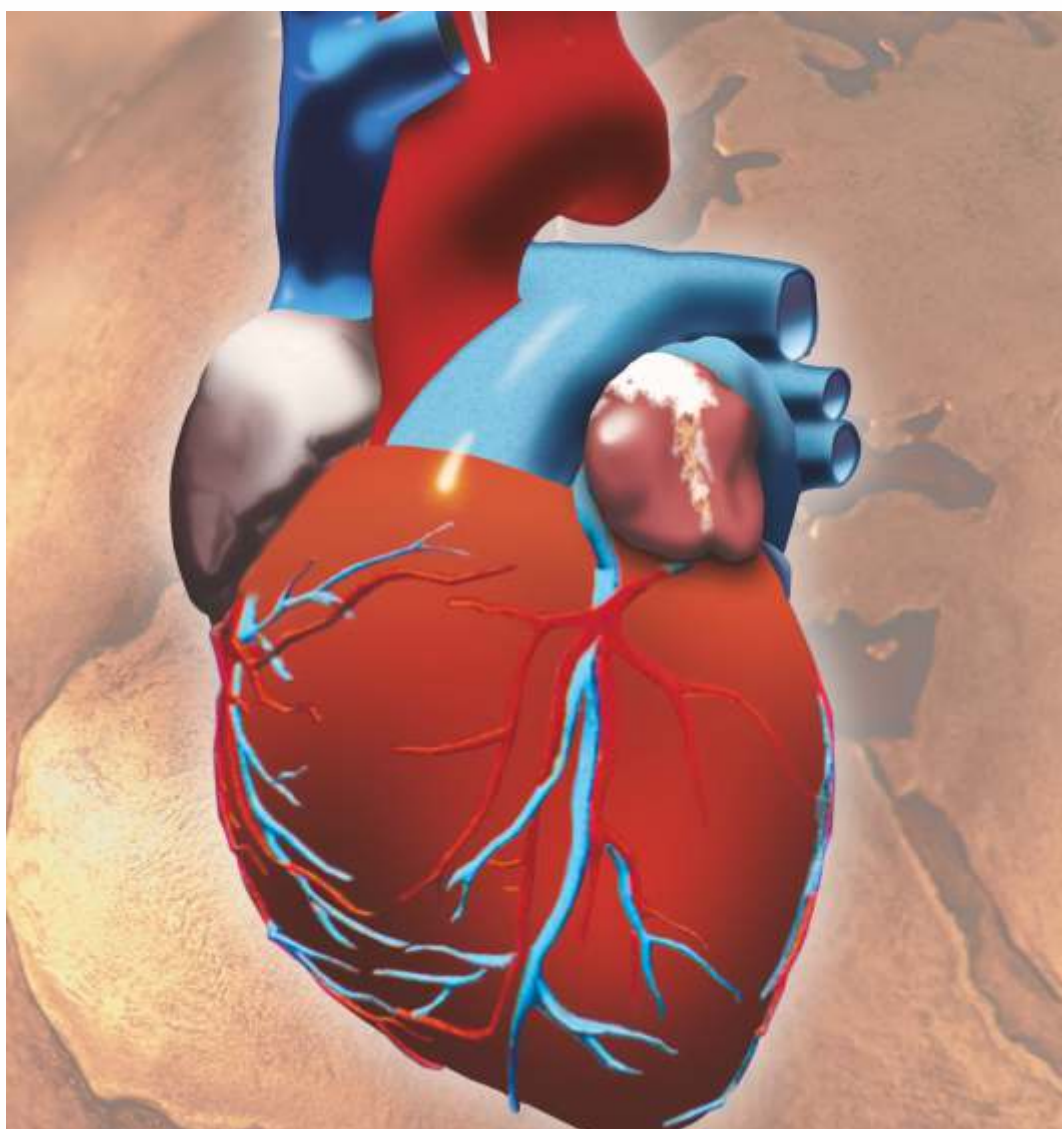




Репринт, 2018

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ
ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

КАРДИОЛОГИЯ



М.А. Максимов
А.С. Ермолаева

**Актуальные вопросы взаимозаменяемости
лекарственных препаратов: оригинальный
бисопролол или воспроизведенные
лекарственные средства (дженерики)?**

Актуальные вопросы взаимозаменяемости лекарственных препаратов: оригинальный бисопролол или воспроизведенные лекарственные средства (дженерики)?

Д.м.н. М.Л. Максимов¹, к.м.н. А.С. Ермолаева²

¹ КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются актуальные вопросы взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Считается, что применение дженерических средств существенно сокращает затраты на здравоохранение. Однако если пациент приобретает не оригинальный препарат, а низкокачественный дженерик, то в лучшем случае получает менее эффективное средство, а чаще всего — существенные нежелательные лекарственные реакции, на лечение которых тратятся средства, время и силы как пациента, так и его семьи. Воспроизведенные лекарственные препараты (дженерики), имеющие данные биоэквивалентности, далеко не всегда равны по эффективности и безопасности оригинальным препаратам. Относительно низкая стоимость дженериков — их основное и, скорее, единственное преимущество перед оригинальными средствами. Источниками низкой стоимости дженерических лекарственных средств могут являться устаревшие или упрощенные технологии производства, субстанция низкого качества, отсутствие сравнительных клинических исследований с оригиналом; отсутствие долгосрочных, многолетних исследований отдаленных последствий терапии. В статье приводятся примеры неэквивалентности присутствующих на отечественном фармацевтическом рынке воспроизведенных препаратов, в частности, дженерических препаратов бисопролола, которые отличаются от оригинального препарата и по эффективности, и по безопасности.

Ключевые слова: оригинальные препараты, воспроизведенные средства, дженерики, бисопролол, взаимозаменяемость, биоэквивалентность, терапевтическая эквивалентность, безопасность, эффективность.

Для цитирования: Максимов М.Л., Ермолаева А.С. Актуальные вопросы взаимозаменяемости лекарственных препаратов: оригинальный бисопролол или воспроизведенные лекарственные средства (дженерики)? // РМЖ. 2018. № 6(1). С. 29–32.

ABSTRACT

Topical issues of interchangeability of medicinal preparations: original bisoprolol or reproduced drugs (generics)?

Maksimov M.L.¹, Ermolaeva A.S.²

¹ Kazan State Medical University, branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² Sechenov University, Moscow

The article discusses the topical issues of the drugs interchangeability. It is believed, that the use of generic drugs significantly reduces the cost of health care. However, if the patient buys a low-quality generic instead of an original drug, he at best receives a less effective remedy, but most often — significant undesirable drug reactions, for which the money, time and efforts of the patient and his family are spent. Bioequivalent reproduced medicines (generics) are not always similar in effectiveness and safety to original drugs. The relatively low cost of generics is their main and the only advantage over the original drugs. The reasons for the low cost of generics may be obsolete or simplified production technologies, use of low-quality substances, lack of comparative clinical studies with the original drugs; absence of multi-year studies of the long-term consequences of therapy. The article gives examples of the non-equivalence of reproduced drugs, presented in the domestic pharmaceutical market, in particular, generic preparations of bisoprolol, which differ from the original drug both in efficiency and safety.

Key words: original preparations, reproduced drugs, generics, bisoprolol, interchangeability, bioequivalence, therapeutic equivalence, safety, efficacy.

For citation: Maksimov M.L., Ermolaeva A.S. Topical issues of interchangeability of medicinal preparations: original bisoprolol or reproduced drugs (generics)? // RMJ. 2018. № 6(1). P. 29–32.

«Мы не настолько богаты, чтобы покупать дешёвые вещи»

ВВЕДЕНИЕ

К середине 2018 г. на российском фармацевтическом рынке насчитывается около 30 тыс. торговых наиме-

нований лекарственных препаратов [1]. По доле сегмента воспроизведенных лекарственных препаратов (дженериков) Россия (77%) занимает 3-е место после Китая и Индии. В то же время структура рынка стран «Большой семерки» формируется иначе: в США — 12% дженериков, в Японии — 30%, в Германии — 35%, во Франции — 50%, в Англии — 55%, в Италии — 60%, в Канаде — 64%. На российском рынке отдельные оригинальные препараты имеют несколько десятков и даже сотен воспроизведенных аналогов [2]. Потребителю без медицинского образования разобраться с выбором лекарственного препарата очень сложно. Иногда неясно, почему два препарата с одним общим международным непатентованным наименованием (МНН) отличаются по цене в несколько раз. Считается, что применение дженерических средств существенно сокращает затраты на здравоохранение. Однако если пациент приобретает не оригинальный препарат, а препарат с таким же МНН, но «подешевле», зачастую низкого качества, то, скорее всего, препарат ему либо не поможет, либо поможет, но в более высоких дозах, став причиной иногда весьма тяжелых и не всегда предсказуемых нежелательных лекарственных реакций [3–6].

Воспроизведенные лекарственные препараты (дженерики), имеющие данные биоэквивалентности, далеко не всегда равны по эффективности и безопасности оригинальным препаратам. Основное отличие оригинального лекарственного средства (ЛС) от дженерика в большинстве случаев состоит в отсутствии полученных в клинических исследованиях сведений о терапевтической эффективности и безопасности препарата. Разрешение на выпуск и распространение дженерического ЛС основывается на предположении, что его терапевтическая эффективность и безопасность будут воспроизведены при соблюдении эквивалентности с оригинальным препаратом по фармацевтическим и фармакокинетическим признакам: всасыванию, распределению, метаболизму и выведению активного компонента препарата. Относительно низкая стоимость дженериков, их основное и, скорее, единственное преимущество перед оригинальными средствами, рассматриваемое в отрыве от их качества, может обернуться на практике более высокой стоимостью лечения. Помимо медицинских последствий, сопряженных с неадекватным контролем симптомов, существуют также финансовые потери, когда в случае ухудшения состояния приходится увеличивать объем медикаментозного и немедикаментозного вмешательства [5–8].

ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ДЖЕНЕРИКА ОРИГИНАЛЬНОМУ ЛЕКАРСТВЕННОМУ ПРЕПАРАТУ

Оригинальным (бренд, референтный препарат) называется лекарственный препарат, ранее неизвестный и впервые выпущенный на рынок фирмой-разработчиком, прошедший полный цикл доклинических и клинических исследований, защищенный патентом на срок до 20 лет. Преимуществами оригинальных ЛС являются: доказанные в крупных рандомизированных клинических исследованиях эффективность и безопасность, инновационность, воспроизводимость эффекта, жесткий контроль качества. Многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования имеют многомесячный, а то и многолетний период наблюдения, объективные критерии контроля и четкие конечные точки. Кроме этого, в клинических исследованиях новых оригинальных препаратов участвует достаточно большое количество пациентов, что позволяет широко и с большой степенью уверенности интерпретировать и анализировать

данные. Разработка, синтез, исследование доклинической и клинической эффективности, безопасности, а также продвижение на фармацевтический рынок нового ЛС — дорогостоящий, длительный процесс, который впоследствии и определяет цену оригинального препарата [4–13].

Воспроизведенный лекарственный препарат (дженерик) имеет такой же качественный и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный (оригинальный) лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями [14]. Используя дженерик, врач и пациент предполагают его полную терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату, однако на практике это не так. Более низкая стоимость дженериков (хотя на российском рынке встречаются дженерики, которые дороже оригиналов) обусловлена тем, что отсутствуют три этапа клинических исследований. Для регистрации воспроизведенного препарата достаточно провести только исследование биоэквивалентности. Для того чтобы снизить стоимость препарата, фармацевтические компании, производящие дженерики, либо используют отличную от оригинальной технологию производства, либо находят возможность приобретения более дешевых субстанций, например с другой степенью очистки. Обычно активная субстанция приобретается в странах, малодоступных для контроля. Также источниками низкой стоимости дженерических ЛС могут являться: отсутствие сравнительных клинических исследований по сравнению с оригиналом; отсутствие изучения профиля безопасности; отсутствие долгосрочных, многолетних исследований отдаленных последствий терапии [4, 5, 12, 13].

Низкая по сравнению с оригинальным препаратом стоимость воспроизведенного препарата (дженерика) должна настораживать, а не радовать. Это может говорить об использовании устаревшего оборудования или о малоизвестном производителе и пр. Исключением могут являться разве что достаточно «старые», известные препараты, выпускающиеся более 50 лет [15].

Дженерическая замена — один из наиболее очевидных способов снижения стоимости лечения и увеличения доступности терапии, активно используемый во всем мире. Но не всегда снижение стоимости дженерического препарата оставляет сохранным качество ЛС, а подобная экономия в результате оборачивается непредвиденными тратами на увеличение дозы, добавление сопутствующей терапии, лечение побочных эффектов, а также увеличением сроков лечения. Создание ЛС, абсолютно идентичного оригинальному препарату, с технологической точки зрения является достаточно сложной задачей. Это связано с возможными различиями в производстве действующего вещества, что может приводить к изменению размера частиц, разному соотношению изомеров, кристаллических и аморфных форм. Во многих случаях оригинальные препараты и дженерики различаются по составу и количественному содержанию примесей, а также по составу вспомогательных веществ. Допустимы отличия и в процессе производства готовых лекарственных форм, и в свойствах оболочек. В результате всех этих факторов оригинальные и воспроизведенные препараты могут серьезно различаться как по терапевтической эффективности, так и по составу. Это подтверждается в ряде сравнительных исследований, проводившихся в последние годы [6, 7, 16, 17].

Так можно ли сказать, что оригинальные лекарственные препараты и дженерики полностью эквивалентны? Сопоставимость брендовых (оригинальных) и воспроизведенных (дженерических) ЛС нередко подвергается сомнению. Особенно велик риск недостаточной терапевтической эффективности и нежелательных побочных явлений в случаях применения очень дешевых препаратов. Лишь надлежащий контроль сырья, процессов производства и готового продукта на разных стадиях обеспечивает адекватное качество воспроизведенных ЛС [4, 6].

Как свидетельствует реальная клиническая практика, препараты с различными торговыми названиями, имеющие в своей основе одинаковое действующее вещество, могут существенно отличаться по терапевтической эффективности [18–21]. Оценка эффективности дженерика должна основываться не только на субъективных ощущениях больного и врача, но, в первую очередь, на достижении целевых клинических точек, объективно отражающих эффект препарата: целевой уровень артериального давления (АД) и холестерина, прирост показателя форсированного выдоха, сроки нормализации температуры и эрадикации возбудителя инфекции, оценка состояния больного по специальным опросникам и т. д. Следует учитывать не только число больных, достигших в результате лечения целевых показателей «уровня здоровья», но и дозу препарата, которая потребовалась. Ярким примером клинической неэквивалентности дженерических препаратов служат данные, полученные в рандомизированном исследовании (С.В. Недогода и др.). В нем оценивалась клиническая эффективность по достижению целевого уровня АД у больных артериальной гипертонией 5 препаратов эналаприла (Ренитек — оригинальный эналаприл и Энап, Эднит, Инворил и Энам — дженерики). Указанные дженерики биоэквивалентны оригинальному препарату Ренитек (MSD). Для достижения целевого уровня АД средняя доза Ренитека для одного больного составила 12 мг/сут, Энапа — 15 мг/сут, Эднита — 15,6 мг/сут, Инворила — 20,6 мг/сут, Энама — 36,6 мг/сут. На основании полученных результатов был сделан вывод о неодинаковой терапевтической эффективности воспроизведенных препаратов эналаприла и развеян миф о дешевизне дженериков, т. к. затраты при их применении были гораздо выше, чем при использовании оригинального Ренитека [19, 20].

Рациональный выбор — оригинальный бисопролол или дженерик?

Было показано, что дженерики бета-адреноблокатора пропранолола в 40% случаев отличаются от оригинального препарата. В другом исследовании отмечено, что дженерические препараты стрептокиназы имеют различия в активности от 20,8% до 86,6% по сравнению с оригиналом [12, 18, 22]. В ряде работ показано, что различия в терапевтической эффективности и переносимости оригинальных и воспроизведенных препаратов могут нивелировать фармакоэкономические преимущества дженериков перед оригинальными препаратами. Так, к примеру, ежегодно около 20 тыс. случаев госпитализаций в США и Канаде являются последствием замены оригинального амиодарона на его копии. При этом расходы, связанные с данными дополнительными госпитализациями, могут значительно превышать суммы, сэкономленные при закупке дженериков [6, 23].

К 2018 г. в России зарегистрировано уже более 20 дженерических препаратов бисопролола: Арител, Бидоп, Биол, Бипрол, Бисогамма, Бисомор, Корбис, Кординорм, Коронал

и др. Эти препараты показали свою биоэквивалентность оригинальному бисопрололу (Конкор®, производитель — «Мерк КГаА», Германия). Однако отсутствует достоверная доказательная база терапевтической эквивалентности дженериков препарату Конкор®. И напротив, существует несколько доказательств, что данные препараты далеко не одинаковы по эффективности и безопасности и отличаются от оригинального бисопролола даже по фармакоэкономическим параметрам далеко не в лучшую сторону [24–26, 30]. Стоит особо подчеркнуть, что приводимые обычно данные клинических и постмаркетинговых исследований описывают свойства именно оригинального препарата — Конкор®, а не его дженерических производных, которые имеют данные биоэквивалентности, но не терапевтической эквивалентности, как и большое число других дженериков, присутствующих на российском фармацевтическом рынке [12, 27–30].

В сущности, биоэквивалентность — это эквивалентность скорости и степени всасывания (биодоступности) оригинала и дженерика в одинаковых по концентрации дозах в жидкостях и тканях организма. Тест проводится с участием 18–24 здоровых добровольцев, которые однократно принимают 1 дозу изучаемого дженерика. Затем изучается концентрация препарата в крови. Согласно российским требованиям отдельные показатели фармакокинетики могут отличаться до 20% от показателей оригинального препарата [31]. Исследование на биоэквивалентность обязательно проводится для всех дженерических препаратов. Естественно, биоэквивалентность — это не гарантия, а предположение терапевтической эквивалентности и безопасности препарата. Дженерик терапевтически эквивалентен оригинальному препарату, только если по результатам клинических исследований обладает такой же эффективностью и безопасностью, как и референтный препарат, чья эффективность и безопасность установлены. Полная уверенность в сходной эффективности дженериков возможна только после проведения сравнительных рандомизированных клинических исследований на группах больных, сопоставимых по возрасту, степени тяжести и продолжительности заболевания [9–13, 18].

Примерами клинической неэквивалентности дженерических препаратов могут служить многочисленные публикации для специалистов терапевтического, кардиологического, неврологического, онкологического, дерматовенерологического профиля и пр. [4–7, 12, 32–36].

Исследование «Сравнение клинической эффективности оригинального препарата бисопролола и его дженерика у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких» (Григорьева Н.Ю. и др.) [24] показало, что только при назначении оригинального препарата достигаются целевой диапазон частоты сердечных сокращений (ЧСС) и улучшение функции эндотелия, что позволяет реализовать долгосрочные сердечно-сосудистые эффекты и говорить о его большей клинической эффективности. Дженерический препарат не оказывал влияния на функцию эндотелия: отсутствовали значимые изменения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), а также концентрации в сыворотке метаболитов оксида азота. Отмечено, что у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) только оригинальный бисопролол способен улучшить функциональное состояние эндотелия. Исходно у всех больных в исследовании имелись нарушения бронхиальной проходимости. Через 12 нед. у пациентов, принимавших оригинальный препарат, показатели функции внешнего

дыхания (ФВД) не изменились, что обусловлено доказанной высокой кардиоселективностью (1:75) бисопролола. У обследованных, принимавших дженерический препарат, через 4 нед. лечения не отмечалось значимой динамики показателей ФВД, однако через 12 нед. зарегистрировано статистически значимое ухудшение показателей ФВД. Ухудшение бронхиальной проходимости при приеме дженерического бисопролола, вероятнее всего, обусловлено качеством его основной молекулы и находящихся в нем вспомогательных веществ, которые могли повлиять на бронхиальную проходимость. Таким образом, с целью предупреждения развития нарушений бронхиальной проходимости больным ИБС, имеющим сопутствующую ХОБЛ, следует назначать оригинальный бисопролол [20–22]. В продолжение данного исследования Н.Ю. Григорьевой и соавт. проводилась сравнительная оценка терапевтической эквивалентности оригинального бисопролола (Конкор®) и его дженериков (Бипрол, Биол, Нипертен) [25, 26]. Оригинальный бисопролол (Конкор®) оказывал более выраженное действие на ЧСС по сравнению с дженериками. Только Конкор® через 12 нед. лечения, в отличие от дженериков, оказывал выраженное положительное действие на показатель ЭЗВД (увеличивает ЭЗВД (+4,9+/-1,51%, $p<0,001$)). Снижение уровня окислительного стресса было зарегистрировано также только в группе больных, получавших оригинальный бисопролол ($p<0,001$) [25, 26].

В опубликованном в 2008 г. исследовании «Бисопролол в лечении артериальной гипертензии» (Толпыгина С.Н. и др.) [28] проводилось сравнение терапевтической эффективности и затрат на лечение оригинальным бисопрололом Конкор® и дженериком Бисогамма, где была выявлена большая эффективность первого при их одинаковой переносимости. Через 2 нед. терапии целевого АД в группе препарата Конкор® достигли 62% больных, а в группе препарата Бисогамма — лишь 43%; через 6 нед. терапии целевого АД в группе препарата Конкор® достигли 84% больных, а в группе препарата Бисогамма — лишь 62%, при этом число пациентов, получавших высокую дозу препарата Конкор® (10 мг), было меньше в сравнении с получавшими дженерик: для достижения того же эффекта доза дженерического препарата должна быть увеличена в 1,2 раза. Количество пациентов, которым пришлось добавить 2-й препарат с целью достижения контроля, в группе дженерика составило 35%, а в группе препарата Конкор® — только 13% — почти в 3 раза меньше. Расчет показателя стоимость/эффективность для препарата Конкор® составил 170 руб., для препарата Бисогамма — 202 руб. Таким образом, суммарные затраты на обеспечение эквивалентного гипотензивного эффекта оказались ниже при лечении оригинальным препаратом, чем при применении дженерика [27, 28].

Фармакоэкономический анализ использования оригинального и дженерических бисопрололов у пациентов с ИБС был представлен в работах Е.И. Тарловской и Т.И. Чудиновских [29, 30]. Проводился сравнительный клинко-экономический анализ оригинального препарата бисопролола (Конкор®) и его дженериков (Коронал, Нипертен) у больных ИБС с сохранной фракцией выброса (более 50%) после острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST с исходом в стабильную стенокардию в сочетании с артериальной гипертензией 1–2 степени и хронической сердечной недостаточностью 1–2 А стадии, I–III функционального класса. Длительность наблюдения составила 6 нед. Изучали динамику ЧСС, оценивали адекватность терапии при помощи нагрузочного тредмил-те-

ста, рассчитывали соотношение «затраты/эффективность». В результате лечения в обеих группах отмечено достоверное увеличение объема выполненной работы (МЕТ — метаболический эквивалент), продолжительности нагрузки и уменьшение времени восстановительного периода. Однако было выявлено, что оригинальный бисопролол урежает ЧСС более значительно в сравнении с дженерическими. Средняя доза бета-адреноблокатора в группе А (Конкор®) была меньше, чем в группах В (Нипертен) и С (Коронал) ($p<0,05$). Фармакоэкономические расчеты показали, что за 6 нед. терапии на уменьшение ЧСС на 1 удар в мин у 1 больного потрачено в группе А 48,46 руб., в группе В — 69,4 руб., в группе С — 59,06 руб. Стоимость увеличения объема выполненной работы (МЕТ) на 1% в группе А составила 12,93 руб., в группе С — 19,3 руб., стоимость увеличения общей продолжительности нагрузки на 1% в группе А — 28,38 руб., в группе С — 30,25 руб., а стоимость уменьшения времени восстановительного периода на 1% в группе А — 26,57 руб., в группе С — 39,31 руб. За 6 нед. терапии для достижения целевой ЧСС в группе А потрачено 663,75 руб., в группе С — 816,96 руб. В заключение отмечено, что при сравнении бета-адреноблокаторов — оригинального бисопролола и двух дженериков у пациентов после ОКС выявлено, что оригинальный препарат значимо превосходит дженерические препараты по пульс-урежающему эффекту. Наименьшее соотношение «затраты/эффективность» получено для оригинального бисопролола по степени урежения ЧСС и по количеству больных с положительным клиническим эффектом. Оригинальный препарат оказался более экономичным для уменьшения риска сердечно-сосудистых событий [29, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственные препараты, содержащие одно и то же действующее вещество, могут различаться по составу вспомогательных веществ и оболочки, по технологии их производства и ряду других факторов, а потому не могут рассматриваться как абсолютно эквивалентные. Качество наполнителей и вспомогательных веществ также, бесспорно, имеет большое значение: любое изменение в составе вспомогательных веществ или оболочки может существенно изменить качество препарата, его действие, привести к токсическим или аллергическим явлениям. Недопустимо просто переносить данные об эффективности и безопасности, полученные на оригинальных препаратах, на воспроизведенные лекарства [3–5, 16–18, 32–42].

Можно с уверенностью сказать, что оригинальный бисопролол Конкор®, в отличие от дженериков, обеспечивает пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями эффективную кардио- и вазопротекцию, контроль ЧСС и АД, высокую безопасность применения, доказанную в ходе многочисленных клинических исследований. Ошибочно утверждать, что биоэквивалентные оригинальному препарату Конкор® дженерики бисопролола так же клинически эффективны и безопасны.

Переход с оригинального препарата на дженерик может иметь непредсказуемые последствия для больного. Кажущаяся экономия средств при замене оригинального препарата на дженерик может привести к повышению частоты неблагоприятных реакций и утяжелению симптомов, снижению переносимости терапии и качества жизни больных, а также повлечь за собой значительное увеличение затрат. Понятие о взаимозаменяемости оригинального и воспроизведенного препарата на сегодняшний день является спорным и плохо изученным вопросом.

Литература

1. Государственный реестр лекарственных средств (электронный ресурс). URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 12.05.2018) [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyx sredstv (e'lektronnyj resurs) URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (data obrashheniya: 12.05.2018) (in Russian)].
2. Из доклада министра здравоохранения РФ В.И. Скворцовой на заседании президиума правительства РФ. Москва, 21 ноября 2013 г. ИТАР-ТАСС (электронный ресурс). URL: <http://tass.ru/politika/776813> (дата обращения: 12.05.2018) [Iz doklada ministra zdoravooxraneniya RF V.I. Skvortsovoj na zasedanii prezidiuma pravitel'stva RF. Moskva, 21 noyabrya 2013 g. ITAR-TASS. (e'lektronnyj resurs) URL: <http://tass.ru/politika/776813> (data obrashheniya: 12.05.2018) (in Russian)].
3. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Проблема дженерической замены: плюсы и минусы // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009. Т. 5. № 1. С. 63–68 [Tolpygina S.N., Marcevic S.Yu. Problema dzhenericheskoj zameny: plyusy i minusy // Racional' naya farmakoterapiya v kardiologii. 2009. T. 5. № 1. S. 63–68 (in Russian)].
4. Белоусов Ю.Б. Дженерики — мифы и реалии // Ремедиум. 2003. С. 4–9 [Belousov Yu.B. Dzheneriki — mify i realii // Remedium. 2003. S. 4–9 (in Russian)].
5. Максимов М.Л. Дженерики и оригинальные препараты в лечении болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. № 9. С. 94–98 [Maksimov M.L. Dzheneriki i original'ny'e preparaty v lechenii bolezni Parkinsona // Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova. 2013. № 9. S. 94–98 (in Russian)].
6. Батищева Г.А., Мубаракшина О.А., Курбатова Е.И. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты в кардиологии: проблемы взаимозаменяемости препаратов бисопролола // Consilium Medicum. 2016. № 10. С. 50–54 [Batishcheva G.A., Mubarakshina O.A., Kurbatova E.I. Original'ny'e i vosproizvedennyye lekarstvenny'e preparaty v kardiologii: problemy vzaimozamenyaemosti preparatov bisoprolola // Consilium Medicum. 2016. № 10. S. 50–54 (in Russian)].
7. Хубиева М.Ю., Юргель Н.В., Ушкалова Е.А. и др. Проблемы качества и терапевтической эквивалентности дженериков // Здравоохранение. 2010. № 11. С. 15–29 [Xubieva M.Yu., Yurgel' N.V., Ushkalova E.A. i dr. Problemy kachestva i terapevticheskoy e'kvivalentnosti dzhenerikov // Zdravooxranenie. 2010. № 11. S. 15–29 (in Russian)].
8. Tschabitscher D., Platzer P., Baumgärtel C., Müllner M. Generic drugs: quality, efficacy, safety and interchangeability // Wien Klin Wochenschr. 2008. Vol. 120 (3–4). P. 63–69.
9. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. М.: Гэотар-Мед, 2004. 336 с. [Grinxal'x T. Osnovy dokazatel'noj mediciny. M.: Ge'otar-Med, 2004. 336 s. (in Russian)].
10. The rules governing medicinal products in the European Union // Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. 1998. Vol. 3C. P. 231–244.
11. FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. 20th Edition. 2000.
12. Максимов М.Л. Выбор между оригиналом и дженериком в повседневной практике // Лечебное дело. 2012. № 1. С. 44–50 [Maksimov M.L. Vybor mezhdur originalom i dzhenerikom v povsednevnoj praktike // Lechebnoe delo. 2012. № 1. S. 44–50 (in Russian)].
13. Рудык Ю.С. К вопросу о терапевтической эквивалентности лекарственных средств // Рациональная фармакотерапия. 2007. № 2. С. 40–48 [Rudyk Yu.S. K voprosu o terapevticheskoy e'kvivalentnosti lekarstvennyx sredstv // Racional' naya farmakoterapiya. 2007. № 2. S. 40–48 (in Russian)].
14. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями от 28 декабря 2017 г.) (электронный ресурс). URL: <http://base.consultant.ru> (дата обращения: 12.05.2018) [Federal'nyj zakon ot 12 aprelya 2010 g. № 61-FZ «Ob obrashhenii lekarstvennyx sredstv» (s izmeneniyami ot 28 dekabrya 2017 g.) (e'lektronnyj resurs) URL: <http://base.consultant.ru> (data obrashheniya: 12.05.2018) (in Russian)].
15. Аналоги и заменители лекарств (электронный ресурс). URL: <https://www.analogi-lekarstv.ru/> (дата обращения: 12.05.2018) [Analogi i zameniteli lekarstv (e'lektronnyj resurs) URL: <https://www.analogi-lekarstv.ru/> (data obrashheniya: 12.05.2018) (in Russian)].
16. Формулярный комитет РАМН. Доклад о состоянии лекарственного обеспечения населения в Российской Федерации (2008 г.). М.: НЬЮДИАМЕД, 2009. С. 165 [Formulyarnyj komitet RAMN. Doklad o sostoyanii lekarstvennogo obespecheniya naseleniya v Rossijskoj Federacii (2008 g.). M.: N'YuDIAMED, 2009. S. 165 (in Russian)].
17. Марцевич С.Ю. Еще раз о проблеме взаимозаменяемости лекарств. Взгляд на дженерики с позиций доказательной медицины // Кардиология сегодня. 2014. Т. 1. № 17. С. 9–12 [Marcevic S.Yu. Eshhe raz o probleme vzaimozamenyaemosti lekarstv. Vzglyad na dzheneriki s pozicij dokazatel'noj mediciny // Kardiologiya segodnya. 2014. T. 1. № 17. S. 9–12 (in Russian)].
18. Белоусов Ю.Б. Состояние и перспективы применения дженериков в Российской Федерации. М.: Вестник НЦ ЭСМП. 2003. № 1. 80 с. [Belousov Yu.B. Sostoyanie i perspektivy primeneniya dzhenerikov v Rossijskoj Federacii. M.: Vestnik NCZ E'SMP. 2003. № 1. 80 s. (in Russian)].
19. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ангиотензинпревращающего фермента эналаприла (ренитека, энапа, эднита, инворила, энванса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью // Артериальная гипертензия. 2000. № 1. С. 52–55 [Nedogoda S.V., Marchenko I.V., Chalyabi T.A. Sravnitel'naya antipertenzivnaya e'ffektivnost' generikov angiotenzinprevrashhayushhego fermenta e'nalapрила (reniteka, e'napa, e'dnita, invorila, e'nvansa i e'nama) i stoimost' lecheniya u bol'nyx gipertonicheskoy boleznyu // Arterial'naya gipertenziya. 2000. № 1. S. 52–55 (in Russian)].
20. Петров В.И., Лопатин Ю.М., Недогода С.В. и соавт. Генерики индапамида: влияние на показатели суточного профиля АД, электролиты и соотношение стоимости/эффективности лечения у больных гипертонической болезнью // Артериальная гипертензия. 2001. Т. 7. № 1. С. 37–44 [Petrov V.I., Lopatin Yu.M., Nedogoda S.V. i soavt. Generiki indapamida: vliyaniye na pokazateli sutochnogo profilya AD, elektrolity i sootnosheniye lecheniya u bol'nyx gipertonicheskoy boleznyu // Arterial'naya gipertenziya. 2001. T. 7. № 1. S. 37–44 (in Russian)].
21. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Генерическая замена в психиатрии: состояние вопроса // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. Т. XXI. Вып. 3. С. 74–76 [Zyryanov S.K., Belousov Yu.B. Genericheskaya zamena v psixiatrii: sostoyaniye voprosa // Social' naya i klinicheskaya psixiatriya. 2011. T. XXI. Vy'p. 3. S. 74–76 (in Russian)].
22. Hermentin P., Cuesta-Linker T., Weiss J. et al. Comparative analysis of the activity and content of different streptokinase preparations // Eur Heart Journal. 2005. Vol. 26. P. 933–940.
23. Ревельский И.А. Способ сравнительной физиологической оценки фармацевтических субстанций и препаратов на их основе // Вестн. Росздравнадзора. 2009. Т. 4. С. 48–51 [Revel'skij I.A. Sposob sravnitel'noj fiziologicheskoy ocenki farmaceuticheskix substancij i preparatov na ix osnove // Vestn. Roszdravnadzora. 2009. T. 4. S. 48–51 (in Russian)].
24. Григорьева Н.Ю., Шарабрин Е.Г., Кузнецов А.Н. Сравнение клинической эффективности оригинального препарата бисопролола и его дженерика у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010. Т. 6(3). С. 497–501 [Grigor'eva N.Yu., Sharabrin E.G., Kuznecov A.N. Sravnenie klinicheskoy e'ffektivnosti original'nogo preparata bisoprolola i ego dzhenerika u bol'nyx stabil'noj stenokardiej v sochetanii s khronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkix // Racional' naya farmakoterapiya v kardiologii. 2010. T. 6(3). S. 497–501 (in Russian)].
25. Григорьева Н.Ю. Оценка терапевтической эквивалентности оригинального препарата бисопролола и его дженериков у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких // Кардиология. 2012. Т. 52. № 3. С. 10–14 [Grigor'eva N.Yu. Ocenka terapevticheskoy e'kvivalentnosti original'nogo preparata bisoprolola i ego dzhenerikov u bol'nyx ishemicheskoy boleznyu serdca s sopuststvuyushhej khronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkix // Kardiologiya. 2012. T. 52. № 3. S. 10–14 (in Russian)].
26. Григорьева Н.Ю., Королева Т.В., Вилкова О.Е. Сравнительная оценка оригинального бисопролола и его генериков с точки зрения их влияния на механизмы сердечно-сосудистого континуума // Клиническая фармакология и терапия. 2013. Т. 22. № 1. С. 40–44 [Grigor'eva N.Yu., Koroleva T.V., Vilкова O.E. Sravnitel'naya ocenka original'nogo bisoprolola i ego generikov s tochki zreniya ix vliyaniya na mexanizmy serdchno-sosudistogo kontinuumu // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2013. T. 22. № 1. S. 40–44 (in Russian)].
27. Толпыгина С.Н., Шилова Е.В., Марцевич С.Ю. Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его генерика у больных артериальной гипертензией 1–2 степени // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007. Т. 3. С. 15–21 [Tolpygina S.N., Shilova E.V., Marcevic S.Yu. Sravnitel'noe izucheniye e'ffektivnosti i perenosimosti original'nogo preparata bisoprolola i ego generika u bol'nyx arterial'noj gipertenzii 1–2 stepeni // Racional' naya farmakoterapiya v kardiologii. 2007. T. 3. S. 15–21 (in Russian)].
28. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Бисопролол в лечении артериальной гипертензии // Фарматека. 2008. № 20. С. 114–120 [Tolpygina S.N., Marcevic S.Yu. Bisoprolol v lechenii arterial'noj gipertenzii // Farmateka. 2008. № 20. S. 114–120 (in Russian)].
29. Тарловская Е.И., Чудиновских Т.И. Терапевтическая эффективность и безопасность оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. № 14(6). С. 29–35 [Tarlovskaya E.I., Chudinovskix T.I. Terapevticheskaya e'ffektivnost' i bezopasnost' original'nogo i genericheskogo bisoprolola u pacientov s ishemicheskoy boleznyu serdca // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2015. № 14(6). S. 29–35 (in Russian)].
30. Тарловская Е.И., Чудиновских Т.И. Сравнительное клинико-экономическое проспективное исследование оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2016. № 5. С. 12–17 [Tarlovskaya E.I., Chudinovskix T.I. Sravnitel'noe kliniko-e'konomicheskoye prospektivnoye issledovanie original'nogo i genericheskogo bisoprolola u pacientov s ishemicheskoy boleznyu serdca // Kardiologiya. 2016. № 5. S. 12–17 (in Russian)].
31. Кукес В.Г., Фирсов А.А., Жердев В.П. и др. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств: Методические указания. М., 2008. 34 с. [Kukes V.G., Firsov A.A., Zherdev V.P. i dr. Ocenka bioe'kvivalentnosti lekarstvennyx sredstv: Metodicheskie ukazaniya. M., 2008. 34 s. (in Russian)].
32. Кутишенко Н.П. Изучение взаимозаменяемости лекарственных препаратов в кардиологии: клиническая эффективность, безопасность, экономическая целесообразность: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2009 [Kutishenko N.P. Izucheniye vzaimozamenyaemosti lekarstvennyx preparatov v kardiologii: klinicheskaya e'ffektivnost', bezopasnost', e'konomicheskaya celesoobraznost'. Diss. ... dokt. med. nauk. M., 2009 (in Russian)].
33. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Проблема качества генериков и оценка их соответствия оригинальным препаратам // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010. № 12(4). С. 314–320 [Zyryanov S.K., Belousov Yu.B. Problema kachestva generikov i ocenka ix sootvetstviya original'ny'm preparatam // Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya ximioterapiya. 2010. № 12(4). S. 314–320 (in Russian)].
34. Зырянов С.К., Фитилев С.Б., Шкробнева И.И., Возжаев А.В. Взаимозаменяемость препаратов — клиническая эффективность, безопасность // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017. Спецвыпуск 1. С. 4–10 [Zyryanov S.K., Fitilev S.B., Shkrebnaya I.I., Vozzhaev A.V. Vzaimozamenyaemost' preparatov — klinicheskaya e'ffektivnost', bezopasnost' // Nevrologiya, neyropsixiatriya, psixosomatika. 2017. Spetsvypusk 1. S. 4–10 (in Russian)].

klinicheskaya e'ffektivnost', bezopasnost' // Nevrologiya, neyropsixiatriya, psixosomatika. 2017. Speczvy' pusk 1. S. 4–10 (in Russian)].

35. Максимов М.Л. Проблема выбора между оригинальными и дженерическими препаратами в лечении пациентов с избыточной массой тела и ожирением // Ожирение и метаболизм. 2013. № 11. С. 19–26 [Maksimov M.L. Problema vy'bora mezhd original'ny'mi i dzhenericheskimi preparatami v lechenii pacientov s izby'tochnoj massoj tela i ozhireniem // Ozhirenie i metabolism. 2013. № 11. S. 19–26 (in Russian)].

36. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости // Вестник Росздравнадзора. 2009. № 4. С. 48–51 [Marceevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. Original'ny'e preparaty' i dzheneriki v kardiologii. Mozhno li reshit' problemu vzaimozamenyaemosti // Vestnik Roszdravnazdora. 2009. № 4. S. 48–51 (in Russian)].

37. Мешковский А., Быков А. Оригинал или дженерик? // Российская газета. Спецвыпуск «Фармацевтика». 2011. № 5518. С. 142 [Meshkovskij A., By'kov A. Original ili dzhenerik? // Rossijskaya gazeta. Speczvy' pusk «Farmaceutika». 2011. № 5518. S. 142 (in Russian)].

38. Verbeeck R.K., Kanfer I., Walker R.B. Generic substitution: the use of medicinal products containing different salts and implications for safety and efficacy // Eur J Pharm Sci. 2006. Vol. 28. P. 1–6.

39. Карпов О.И. Оригинальные препараты и копии макролидов: тенденции противостояния // Фарматека. 2004. № 3/4(82). С. 15–16 [Karpov O.I. Original'ny'e preparaty' i kopii makrolidov: tendencii protivostoyaniya // Farmateka. 2004. № 3/4(82). S. 15–16 (in Russian)].

40. Верткин А.Л., Талибов О.Б. Генерики и эквивалентность — что стоит за терминами // Неотложная терапия. 2004. № 1–2. С. 16–17 [Vertkin A.L., Talibov O.B. Generiki i e'kvivalentnost' — chto stoit za terminami // Neotlozhnaya terapiya. 2004. № 1–2. S. 16–17 (in Russian)].

41. Петров В.И., Лопатин Ю.М., Недогода С.В. и соавт. Генерики индапамида: влияние на показатели суточного профиля АД, электролиты и соотношение стоимости/эффективность лечения у больных гипертонической болезнью // Артериальная гипертензия. 2001. Т. 7. № 1. С. 37–44 [Petrov V.I., Lopatin Yu.M., Nedogoda S.V. i soavtory'. Generiki indapamida: vliyanie na pokazateli sutochnogo profilya AD, e'lektrolity' i sootnoshenie stoimost'/e'ffektivnost' lecheniya u bol'ny'x gipertonicheskoy bolezni'yu // Arterial'naya gipertenziya. 2001. T. 7. № 1. S. 37–44 (in Russian)].

42. Карпов Ю.А., Недогода С.В., Кисляк О.А., Деев А.Д. Основные результаты программы «ОРИГИНАЛ» // Кардиология. 2011. № 3. С. 38–43 [Karpov Yu.A., Nedogoda S.V., Kislyak O.A., Deev A.D. Osnovny'e rezul'taty' programmy' «ORIGINAL» // Kardiologiya. 2011. № 3. S. 38–43 (in Russian)].



ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОР

- **Конкор® - при артериальной гипертензии и ИБС**
- **Конкор® - уменьшает частоту сердечных сокращений**
- **Конкор® - обеспечивает 24-часовую эффективность при приеме 1 раз в день**

Сокращённая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства КОНКОР®

Конкор®. Международное непатентованное название: Бисопролол. Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг и 10 мг. Фармакотерапевтическая группа: Бета-адреноблокаторы. Бета-адреноблокаторы селективные. Бисопролол. Код АТХ C07AB07. Показания к применению: артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца (стенокардия). Способ применения и дозы: Таблетки следует принимать с небольшим количеством жидкости, не разжевывая утром до завтрака, во время или после него. Дозировка: Лечение должно быть начато в основном постепенно, с малых доз, которые затем увеличиваются. Во всех случаях доза должна подбираться индивидуально, учитывая частоту пульса и терапевтический эффект. Лечение артериальной гипертензии: Рекомендуемая доза Конкор® составляет 5 мг один раз в день. При легких формах гипертензии (диастолическое артериальное давление до 105 мм рт.ст.), терапия дозой 2,5 мг один раз в день может быть достаточной. При необходимости дозировку можно увеличить до 10 мг один раз в день. Дальнейшее увеличение дозы должно обосновываться и проводиться в исключительных случаях. Максимальная рекомендуемая доза Конкор® составляет 20 мг один раз в день. Ишемическая болезнь сердца (стенокардия): Рекомендуемая доза Конкор® составляет 5 мг один раз в день. При необходимости дозировку можно увеличить до 10 мг один раз в день. Дальнейшее увеличение дозы должно обосновываться и проводиться в исключительных случаях. Максимальная рекомендуемая доза Конкор® составляет 20 мг один раз в день. Дозировка при печеночной и/или почечной недостаточности. Продолжительность лечения не ограничена и зависит от течения и тяжести заболевания. Нельзя резко прекращать лечение препаратом Конкор®, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца, поскольку это может привести к острому ухудшению состояния здоровья пациента. Если при отмене лечения необходима, доза должна снижаться постепенно (например, вдвое уменьшая дозу один раз в неделю). Побочные действия: Частота: головное головокружение*, головная боль*, тошнота, рвота, диарея, запор; ощущение холода или онемения в конечностях, усталость*. Противопоказания: острая сердечная недостаточность или сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, которая требует внутривенную инотропную терапию; кардиогенный шок; атриовентрикулярная блокада I и II степени (без электрокардиостимулятора); синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; симптоматическая брадикардия; симптоматическая гипотензия; тяжелая бронхиальная астма; поздние стадии периферической артериальной обтурающей болезни или болезни Рейно; нелеченная феохромоцитома; метаболический ацидоз; повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из компонентов препарата; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); беременность и период лактации. Лекарственные взаимодействия: Не рекомендуется одновременное применение со следующими препаратами: Антагонисты кальция типа верапамила и в меньшей степени, дилтиазема, при одновременном применении с препаратом Конкор® могут приводить к снижению сократительной способности сердечной мышцы, и задерживать проведение атриовентрикулярных импульсов. В частности, внутривенное введение верапамила пациентам, получающим терапию бета-блокаторами, может привести к глубокой гипотензии и атриовентрикулярной блокаде. Антигипертензивные препараты центрального действия (такие как клонидин, метилдопа, моксонидин, резерпин) могут привести к сокращению ЧСС и сердечного выброса, а также к вазодилатации вследствие снижения центрального симпатического тонуса. Резкая отмена, особенно до отмены бета-блокаторов может увеличить риск развития «рикошетной» гипертензии. С осторожностью применять со следующими препаратами: Антиаритмические средства класса I (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон) влияют на время атриовентрикулярной проводимости, а также может увеличиваться отрицательный инотропный эффект. Блокаторы кальциевых каналов по типу дигидропиридина (например, нифедитин): совместное применение может увеличить риск гипотензии, а также не исключается нарушение нагнетательной функции желудочков у пациентов с сердечной недостаточностью. Антиаритмические средства класса III (например, амиодарон): возможно усиление влияния на время атриовентрикулярной проводимости. Парасимпатомиметики: комбинированная терапия может увеличить время атриовентрикулярной проводимости и повысить риск брадикардии. Местное применение бета-блокаторов (например, глазные капли для лечения глаукомы) может усилить системный эффект бисопролола. Сахароснижающее действие инсулина и пероральных противодиабетических средств может усиливаться. Блокаторы бета-адренорецепторов могут скрыть симптомы гипогликемии. Анестезирующие препараты: ослабление рефлекторной тахикардии и повышение риска гипотензии. Сердечные гликозиды: снижение частоты сердечных сокращений, повышение времени атриовентрикулярной проводимости. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): могут снижать гипотензивный эффект бета-блокаторов, а также риск гипертонического криза. Особые указания: Аллергические реакции: Как и в случае других бета-блокаторов, Конкор® может увеличивать как чувствительность к аллергии, так и выраженность анафилактических реакций. В данных случаях адреналин не всегда может обеспечить желаемый терапевтический эффект. Дыхательная система: хотя кардиоселективные (β1) бета-блокаторы могут меньше влиять на функцию легких по сравнению с неселективными бета-блокаторами, как и все бета-блокаторы, они не должны применяться пациентами с обструктивными заболеваниями дыхательных путей, если нет веских причин для их использования. Если такие причины существуют, Конкор® может быть использован с осторожностью. При бронхиальной астме или других хронических обструктивных дисфункциях, которые могут сопровождаться симптомами, показана сопутствующая бронхолитическая терапия. В редких случаях у пациентов с астмой может увеличиваться сопротивление дыхательных путей, что требует повышения дозы β2-симпатомиметиков. Общая анестезия: У пациентов, которые получили общую анестезию, бета-блокаторы уменьшают риск аритмии и ишемии миокарда во время водного наркоза, интубации и после операции. В настоящее время рекомендуется продолжать применение бета-блокаторов периперациально. Анестезиолог должен быть проинформирован о том, что пациент принимает бета-блокаторы, поскольку возможно взаимодействие с другими лекарственными препаратами, которое может привести к брадикардии, ослаблению рефлекторной тахикардии, а также пониженной рефлекторной способности к предотвращению кровопотери. Если необходимо прекращение терапии бета-блокаторами до операции, то оно должно выполняться постепенно и быть полностью завершено примерно за 48 часов до анестезии. Феохромоцитома: Пациентам с феохромоцитомой бисопролол должен вводиться только после блокады α-адренорецепторов. Тиреотоксикоз: При лечении бисопрололом могут быть выявлены симптомы тиреотоксикоза. Применение Конкор® может привести к ложноположительным результатам допинг-тестов. Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами: Бисопролол не влияет на способность управлять автомобилем при исследовании пациентов, страдающих заболеваниями коронарных сосудов сердца. Однако вследствие индивидуальных реакций способность управлять автомобилем или работать с технически сложными механизмами может быть нарушена. На это следует обратить особое внимание в начале лечения, после изменения дозы, а также при одновременном употреблении алкоголя. Срок хранения: 5 лет. Условия отпуска из аптек: По рецепту. Производитель: Мерк KGaA, Германия, Frankfurter Str. 250, 64293 Darmstadt, Germany, Франкфуртер Штрассе 250, 64293 Дармштадт, Германия. Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за постмаркетинговое наблюдение за безопасностью лекарственного средства: ТОО «Ацино Каз», г. Алматы, ул. Бегалина, 136 «А». Номер телефона: 8 (727) 291 61 51. Адрес электронной почты: lyubov.tsoy@acino.swiss. УТВЕРЖДЕНА Приказом председателя Комитета Фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «08» 11 2017 г. № 011643, РК-ЛС-№0114587.

«Научно-информационный материал предназначен для специалистов здравоохранения!»

ТОО «Ацино Каз». Ацино Груп / Швейцария
Республика Казахстан, 500010, г. Алматы, ул. Бегалина, 136 А
Тел. +7 727 330 99 17, тел./факс: +7 727 291 61 51
www.acino.swiss