

О ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИНЕВРИНА

К. Э. Затолочина¹, Р. Н. Аляутдин², Е. О. Журавлева², Е. Ю. Пастернак²,
М. А. Дармостукова², Е. Ю. Колесникова², Б. К. Романов²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования
«Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 24.12.2015. Принята к печати 01.02.2016.

Резюме. Ингибиторы кальциневрина, циклоспорин и такролимус, являются основными иммуносупрессорами при трансплантации органов, однако особенности их фармакокинетики позволяют отнести их к группе средств с узким терапевтическим диапазоном. В России используются более 10 воспроизведенных препаратов циклоспорина и такролимуса. В обзоре обсуждены проблемы взаимозаменяемости оригинальных и воспроизведенных препаратов этих иммуносупрессоров. Рассмотрены фармакокинетические и технологические факторы, влияющие на биоэквивалентность ингибиторов кальциневрина. Представлены результаты исследований взаимозаменяемости этих препаратов в развитых странах.

Ключевые слова. Ингибиторы кальциневрина, циклоспорин, такролимус, биоэквивалентность, взаимозаменяемость.

Библиографическое описание: Затолочина КЭ, Аляутдин РН, Журавлева ЕО, Пастернак ЕЮ, Дармостукова МА, Колесникова ЕЮ, Романов БК. О взаимозаменяемости ингибиторов кальциневрина. Безопасность и риск фармакотерапии. 2016; (2): 7–14.

Ингибиторы кальциневрина, циклоспорин и такролимус являются основными иммуносупрессорами при трансплантации органов.

Вместе с тем установлено, что интервал между иммунодепрессивной и токсической дозами для этой группы препаратов очень невелик, что позволило отнести их к лекарственным препаратам (ЛП) с узким терапевтическим диапазоном [1].

Эти иммуносупрессоры были синтезированы в 70-е – 80-е годы прошлого столетия и в настоящее время в клинической практике используется значительное число воспроизведенных препаратов (ВП) этих ЛП.

Например, в России в настоящее время зарегистрированы более 10 ВП циклоспорина и такролимуса.

Поиски оптимизации финансовых затрат в трансплантологии неизбежно приводят к широкому использованию ВП.

Однако, проблемы эквивалентности и эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов остаются предметом дискуссий.

Согласно ФЗ № 429 от 22.12.2014 взаимозаменяемый лекарственный препарат — это препарат с доказанной терапевтической эк-

вивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющий эквивалентные ему качественный состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения.

Таким образом, биоэквивалентность ЛП является одним из основных факторов при определении взаимозаменяемости [2].

По определению FDA при оценке этого параметра доверительные интервалы исследуемых параметров (C_{max} , t_{max} и AUC) при сопоставлении воспроизведенный/оригинальный препараты (А/В; при доверительном интервале 90%) не должны выходить за пределы интервала 80%–125% (–20%/+25%) [3].

Соответствующие исследования и клинический опыт позволили использовать эти параметры как стандартные и обеспечивающие безопасность большинства воспроизведенных препаратов [4, 5].

Этот уровень достоверности используется в настоящее время во многих странах [6, 7].

В случае необходимости интервал достоверности может быть расширен до 69,84%–143,19% для высоковариабельных препара-

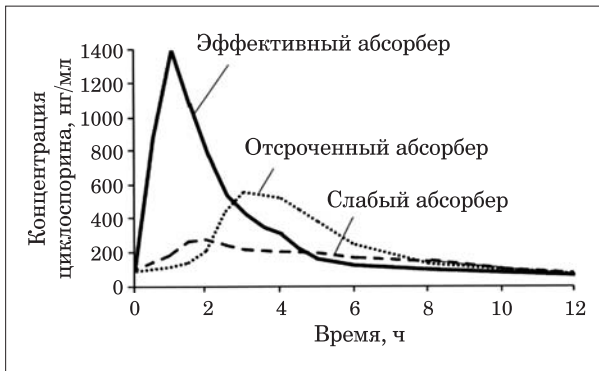


Рис. 1. Индивидуальные различия всасываемости циклоsporина

тов или сужен для препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

Используемые в клинической практике ВП, успешно конкурируют с оригинальными препаратами.

Так, анализ применения воспроизведенных препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему за период 1984–2008 годы показал, что клиническая эффективность оригинальных и ВП не различалась [8].

Исследование включало анализ применения бета-блокаторов, диуретиков, блокаторов кальциевых каналов, клопидогрела и симvastатина.

Аналогичные результаты были получены для сердечно-сосудистых препаратов с узким терапевтическим диапазоном — пропafenона, прокаинамида, варфарина [8].

Согласно фармакоэпидемиологическим исследованиям проведенным в Голландии в 2009 году 57% всех рецептурных прописей были обеспечены ВП [9].

Вместе с тем, успешное применение ВП относится не ко всем группам лекарственных препаратов.

Ингибиторы кальциневрина, циклоsporин (ЦС) и такролимус (ТЛ) относятся к ЛП с узким терапевтическим диапазоном, что априорно позволяет прогнозировать более высокие риски при замене оригинального препарата на ВП.

Например, выживаемость трансплантата после операции составляет 88% при иммуносупрессии оригинальным циклоsporином и 78% при применении ВП [10].

Не исключено, что при замене оригинального препарата на воспроизведенный для других групп ЛП возможны аналогичные различия, однако это не вызывает столь серьезных последствий.

Существенная разница при использовании оригинальных и воспроизведенных ингибиторов кальциневрина может быть вызвана несколькими причинами.

Особенности фармакокинетики. Одной из причин вариабельности фармакокинетики ингибиторов кальциневрина могут быть полиморфизмы генов, кодирующих микросомальные ферменты, участвующие в метаболизме и транспорте ЦС и ТЛ [11]. ЦС относится к высоколипофильным ЛП, с медленной и неполной абсорбцией.

Важной фармакокинетической особенностью ЦС является высокая вариабельность биодоступности, составляющая от 10% до 89%.

Влияние на всасывание препарата из ЖКТ оказывает состав пищи, присутствие желчи, состав желчи, а также секреторная активность поджелудочной железы, секреция желез двенадцатиперстной кишки и тонкого кишечника, а также моторика этого отдела кишечника [12, 13].

По скорости всасывания препарата пациенты разделяются на эффективных, слабых и отсроченных «абсорберов» (рис. 1).

Этот фактор в значительной степени учитывается при клинических испытаниях, и в меньшей степени при назначении препарата пациенту в широкой медицинской практике [14].

ЦС относится к субстратам р-гликопротеина (р-ГП) — транспортной системы, расположенной в том числе в ворсинках энтероцитов и влияющей на интерстициальную абсорбцию и метаболизм ЦС.

Основной функцией р-ГП- является обеспечение выведения липофильных соединений, проникающих через мембрану в энтероциты.

р-ГП расположен в апикальной части мембран зрелых энтероцитов и потенциально может снижать всасывание многих липофильных соединений.

ЦС относится к ингибиторам р-ГП, что приводит к изменению фармакокинетических параметров препарата.

ЦС интенсивно распределяется в периферических тканях, его V_d составляет 3–55 л/кг. В крови 41%–58% препарата связывается с эритроцитами, от 33 до 47% связаны с липопротеинами плазмы крови, а остальная часть препарата — с гранулоцитами и лимфоцитами.

В этой связи большое значение на фармакокинетику ЦС оказывает гематокрит и содержание липопротеинов в плазме крови [15].

ЦС является субстратом цитохрома P450 3A (CYP3A), частота мутаций которого довольно высока.

Так, по данным Y. Wang и соавт. (2012) у европейцев, китайцев, японцев, корейцев, африканцев частота мутаций соответственно составляет 4%–95%, 71%–76%, 71%–85%, 70%, 59%–61%.

Авторы отмечают, что мутация CYP3A4*1G достоверно увеличивала риск отторжения трансплантата у пациентов, иммуносупрессия которых вызывалась ЦС [16].

Другой ингибитор кальциневрина ТЛ также относится к липофильным соединениям и имеет схожий с ЦС фармакокинетический профиль.

Для ТЛ характерен эффект первого прохождения через печень. Метаболизм этого препарата обеспечивается ферментами CYP3A4, но в основном CYP3A5.

Полиморфизмы этих ферментов могут быть причиной различий содержания ТЛ в плазме крови у пациентов.

Li и соавт. отмечают, что это приводит к необходимости коррекции дозы ТЛ в 1,3–1,5 раза.

Полученные авторами данные показали, что при планировании применения ТЛ необходимо проведение анализа наличия полиморфизмов гена, кодирующего CYP3A5 [17].

Гены, кодирующие важный для фармакокинетики ингибиторов кальциневрина р-ГП, также имеют полиморфизмы.

Вместе с тем, мнение о влиянии полиморфизмов гена р-ГП на фармакокинетику ТЛ неоднозначно, последние исследования не подтверждают влияния этого полиморфизма на фармакокинетику ТЛ [18].

Вспомогательные вещества. Применение сурфактантов является классическим способом солюбилизации липофильных препаратов. Полисорбат 80, Кремофор LE 35 и Кремофор RH40 используются в производстве препаратов ингибиторов кальциневрина.

Следует иметь в виду, что эти сурфактанты не только способствуют растворению ЦС и ТЛ, но также способны блокировать активность рГП.

Полисорбат 80, Кремофор EL в опытах *in vitro* увеличивали всасывание липофильного

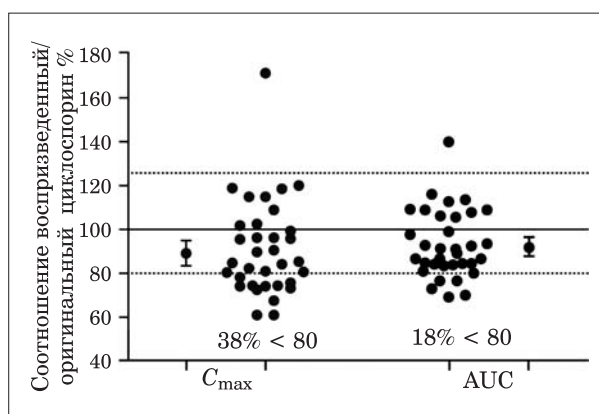


Рис. 2. Анализ биоэквивалентности препаратов циклоспорина (Jonston A., 2013)

дигоксина за счет угнетения его «выкачивания» из цитоплазмы энтероцитов.

Однако, влияние сурфактантов на всасывание ЛП может оказаться более сложным.

Показано, что Кремофор RH40 увеличивал всасывание ЛП из кишечника за счет механизма иного, чем блокада рГП. В этих экспериментах верапамил — активный блокатор рГП, не влиял на угнетающее действие Кремофора RH40 [19].

Таким, образом, используемые сурфактанты не только увеличивают растворимость ЛП, но также способны влиять на биодоступность субстратов рГП [20].

Эти соединения в различных комбинациях входят в состав лекарственных форм ЦС и ТЛ, что может быть фактором риска при замене воспроизведенных препаратов блокаторов кальциневрина.

Оценка биоэквивалентности. Фармакокинетическая вариабельность ингибиторов кальциневрина может приводить к значительному разбросу показателей $C_{\max}$ и AUC.

Однако, при оценке биоэквивалентности оригинального и воспроизведенного препаратов статистика позволяет получить оптимизированные результаты.

Иллюстрацией такой возможности может служить исследование Jonston A. Основой для анализа послужил отчет фармацевтической компании об оценке биоэквивалентности оригинального и воспроизведенного препаратов циклоспорина (A/B).

При доверительном интервале 90% показатели $C_{\max}$ и AUC находятся в интервале 80%–125%, указывая на наличие биоэквивалентности этих ЛП.

При этом анализ индивидуальных результатов выявил, что у 38% испытуемых показа-

тели $C_{\max}$ и у 18% показатели AUC находятся вне этого интервала (рис. 2).

Сужение интервала до 90%–111,11% приведет к тому, что препараты не будут считаться эквивалентными [10].

По мнению ряда авторов используемые критерии биоэквивалентности 80%–125% при 90% доверительном интервале недостаточны для получения объективного результата в случае ЛП с узким терапевтическим диапазоном [20].

Действительно, Европейское агентство по лекарственным средствам для ЛП этой категории рекомендовало использовать при анализе параметров $C_{\max}$ и AUC интервал 90%–111,11% [6, 21].

Вместе с тем, анализ, проведенный Molnar и соавт. показал, что в 32 исследованиях с использованием препаратов ЦС и 12 исследованиях с препаратами ТЛ несмотря на ужесточение критериев были выявлены соответственно два и три ВП, не соответствующие критериям биоэквивалентности.

Авторы считают, что в настоящее время проведено не достаточно стандартизованных полномасштабных клинических исследований, позволяющих установить реальные причины, осложняющие оценку взаимозаменяемости ингибиторов кальциневрина [22].

Таким образом, несмотря на повышение требований к критериям оценки биоэквивалентности ингибиторов кальциневрина, замена оригинальных препаратов на ВП по-прежнему остается фактором риска.

Ограниченное число исследований в этой области затрудняет прогнозирование результатов замены препаратов у конкретного пациента.

Заключение. Представленные материалы указывают на необходимость внимательного отношения к потенциальным рискам, связанным с заменой оригинальных препаратов ингибиторов кальциневрина на воспроизведенные.

ЛИТЕРАТУРА

1. Uber PA, Ross HJ, Zuckermann AO, et al. Generic drug immunosuppression in thoracic transplantation: an ISHLT educational advisory. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28: 655–60.
2. Романов БК, Бунятян НД, Олефир ЮВ и соавт. Рекомендации по порядку определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2015;2:3–8.
3. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for orally-administered drug products — general considerations. 2003, доступно на <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM389370.pdf>.
4. Theusher N. Доступно на <http://learnpkpd.com/2011/01/24/where-did-the-80-125-bioequivalence-criteria-come-from>.
5. Food and Drug Administration. Therapeutic equivalence of generic drugs: letter to health practitioners. 1998 [Accessed 2010 Jan 21]. Доступно на <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/ucm073182.htm>.
6. European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products. Questions& Answers: positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party. EMA/618604/2008 Rev 5. September 2012.
7. Руководство по экспертизе лекарственных средств. М., Гриф и К, 2014.
8. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease. *JAMA*. 2008;300:2514–2526.
9. Foundation for Pharmaceutical Statistics. Facts and figures 2010. The Hague, The Netherlands: February 2011. Доступно на <http://www.sfk.nl/english>.
10. Johnston A. Equivalence and interchangeability of narrow therapeutic index drugs in organ transplantation. *Eur J Hosp Pharm* 2013;20:302–307.
11. Lunde I, Bremer S, Midtvedt K et al. The influence of CYP3A, PPARA, and POR genetic variants on the pharmacokinetics of tacrolimus and cyclosporine in renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70(6): 685–93.
12. Mueller EA, Kovarik JM, van Bree, JB et al. Influence of a fat-rich meal on the pharmacokinetics of a new oral formulation of cyclosporine in a crossover comparison with the market formulation. *Pharm. Res*. 1994; 11: 151–155.
13. Holt DW, Mueller EA, Kovarik JM, et al. The pharmacokinetics of Sandimmun Neoral: a new oral formulation of cyclosporine. *Transplant Proc*. 1994; 26: 2935.
14. Keown P, Landsberg D, Halloran P, et al. A randomized, prospective multicenter pharmacoepidemiologic study of cyclosporine microemulsion in stable renal graft recipients. *Transplantation*. 1996; 62:1744.
15. Wasan KM, Ramaswamy M, Kwong M. Role of plasma lipoproteins in modifying the toxic effects of water insoluble drugs: studies with cyclosporine. *Aaps pharmsci*. 2002. Article 30.
16. Wang Y, Zhang M, Lu F. CYP3A4 genetic polymorphisms predict cyclosporine-related clinical events in Chinese renal transplant recipients. *Chinese Medical Journal*. 2012; 125: 4233–4238.
17. Cornaire G, Woodley JF, Saivin S, et al. Effect of polyoxyl 35 castor oil and Polysorbate 80 on the intestinal absorption of digoxin in vitro. *Arzneimittelforschung*. 2000; 50(6): 576–9.

18. Li Y, Yan L, Shi Y, Bai Y, et al. CYP3A5 and ABCB1 genotype influence tacrolimus and sirolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Springerplus*. 2015; 4: 637.
19. Rong G, Jing L, Deng-Qing L, et al. Influence of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in Chinese renal transplant recipients. *Transpl Proc*. 2010; 42: 3455–3458.
20. Shen Q, Li X, Li W. Enhanced intestinal absorption of daidzein by borneol/menthol eutectic mixture and microemulsion. *AAPS PharmSciTech*. 2011; 12(4): 1044–9.
21. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98. Rev 1/Corr. London: January 2010.
22. Molnar AO, Fergusson D, Tsampalieros AK. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015; 350: 3163.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов», Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Затолочина Карина Эдуардовна. Ассистент кафедры общей и клинической фармакологии, канд. мед. наук

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

Аляутдин Ренад Николаевич. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук

Журавлева Евгения Олеговна. Научный сотрудник Научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств

Пастернак Евгения Юрьевна. Старший научный сотрудник Научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств

Дармостукова Мария Андреевна. Старший научный сотрудник Отдела экспертизы безопасности МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств

Колесникова Елена Юрьевна. Старший научный сотрудник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств

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

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Затолочина Карина Эдуардовна,
Zatolochina@expmed.ru

ON THE INTERCHANGEABILITY OF CALCINEURINE INHIBITORS

**K. E. Zatolochina¹, R. N. Alyautdin², E. O. Zhuravleva², E. Yu. Pasternak²,
M. A. Darmostukova², E. Yu. Kolesnikova², B. K. Romanov²**

¹ Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Russia, Moscow

² Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Russia, Moscow

Summary. Calcineurin inhibitors, cyclosporine and tacrolimus, are the main immunosuppressants used in solid organ transplantation, but the peculiarities of their pharmacokinetics allow to classify them to a group of medicines with a narrow therapeutic range. Currently in Russia more than 10 generic drugs of cyclosporine and tacrolimus are used. In this review the problem of interchangeability of cyclosporine and tacrolimus is discussed. The pharmacokinetic and technological factors that affect the bioequivalence of calcineurin inhibitors are presented.

Key words: calcineurine inhibitors, cyclosporine, tacrolimus, bioequivalence, interchangeability.

For citation: Zatolochina KE, Alyautdin RN, Zhuravleva EO, Pasternak E. Yu., Darmostukova MA, Kolesnikova EYu, Romanov BK. On the interchangeability of calcineurine inhibitors. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2016; (2): 7–14.

REFERENCES

1. Uber PA, Ross HJ, Zuckermann AO et al. Generic drug immunosuppression in thoracic transplantation: an ISHLT educational advisory. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28: 655–60.
2. Romanov BK, Bunyatyan ND, Olifir YuV et al. Recommendations on the procedure for determining the interchangeability of medicinal products. Scientific centre for expert evaluation of medicinal products bulletin. 2015; 2: 3–8.
3. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for orally-administered drug products — general considerations. 2003, доступно на <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM389370.pdf>.
4. Theusher N. Доступно на <http://learnpkpd.com/2011/01/24/where-did-the-80-125-bioequivalence-criteria-come-from/>.
5. Food and Drug Administration. Therapeutic equivalence of generic drugs: letter to health practitioners. 1998 [Accessed 2010 Jan 21]. Доступно на <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/ucm073182.htm>.
6. European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products. Questions& Answers: positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party. EMA/618604/2008 Rev 5. September 2012.
7. Guideline for drug expertise. M., Grif&K, 2014.
8. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease. *JAMA*. 2008;300:2514–2526.
9. Foundation for Pharmaceutical Statistics. Facts and figures 2010. The Hague, The Netherlands: February 2011. Доступно на <http://www.sfk.nl/english>.
10. Johnston A. Equivalence and interchangeability of narrow therapeutic index drugs in organ transplantation. *Eur J Hosp Pharm* 2013; 20: 302–307.
11. Lunde I, Bremer S, Midtvedt K et al. The influence of CYP3A, PPARG, and POR genetic variants on the pharmacokinetics of tacrolimus and cyclosporine in renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(6):685–93.
12. Mueller EA, Kovarik JM, van Bree, JB et al. Influence of a fat-rich meal on the pharmacokinetics of a new oral formulation of cyclosporine in a crossover comparison with the market formulation. *Pharm. Res*. 1994; 11: 151–5.
13. Holt DW, Mueller EA, Kovarik JM, et al. The pharmacokinetics of Sandimmun Neoral: a new oral formulation of cyclosporine. *Transplant Proc*. 1994; 26: 2935.
14. Keown P, Landsberg D, Halloran P, et al. A randomized, prospective multicenter pharmacoepidemiologic study of cyclosporine microemulsion in stable renal graft recipients. *Transplantation*. 1996; 62:1744.
15. Wasan KM, Ramaswamy M, Kwong M. Role of plasma lipoproteins in modifying the toxic effects of water insoluble drugs: studies with cyclosporine. *Aaps pharmsci*. 2002. article 30.
16. Cornaire G, Woodley JF, Saivin S, et al. Effect of polyoxyl 35 castor oil and Polysorbate 80 on the intestinal absorption of digoxin in vitro. *Arzneimittelforschung*. 2000;50(6): 576–9.
17. Li Y, Yan L, Shi Y, Bai Y, et al. CYP3A5 and ABCB1 genotype influence tacrolimus and sirolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Springerplus*. 2015;4:637.
18. Rong G, Jing L, Deng-Qing L, et al. Influence of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in Chinese renal transplant recipients. *Transpl Proc*. 2010; 42:3455–8.
19. Shen Q, Li X, Li W. Enhanced intestinal absorption of daidzein by borneol/menthol eutectic mixture and microemulsion. *AAPS PharmSciTech*. 2011; 12(4): 1044–9.
20. Wang Y, Zhang M, Lu F. CYP3A4 genetic polymorphisms predict cyclosporine-related clinical events in Chinese renal transplant recipients. *Chinese Medical Journal*. 2012; 125: 4233–8.
21. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98. Rev 1/Corr. London: January 2010.
22. Molnar AO, Fergusson D, Tsampalieros AK. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015; 350: 3163.

AUTHORS

Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russian Federation
Zatolochina KE. Asst of Department of General and clinical pharmacology. PhD

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

Alyautdin RN. Director of Center of Expertise of Drug Safety. MD, PhD, DSc, prof.

Zhuravleva EO. Research scientist of Center of Expertise of Drug Safety

Darmostukova MA. Senior research scientist of the Centre of Expertise of drug safety

Kolesnikova EY. Senior research scientist Centre of expertise of drug safety

Romanov BK. Deputy Director General of Scientific Center of Expert Evaluation of Medical Application Products. MD, DSc (Med)