

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИ БЎЙИЧА ЙЎРИҚНОМА БРОНХИТОЛ-ФАРМАКСИС

Препаратнинг савдо номи: Бронхитол-Фармаксис

Таъсир этувчи модда (ХПН): Маннитол

Дори шакли: ингаляция учун кукун дозаланган

Таркиби:

Ҳар бир қаттиқ желатин капсуласи қуйидагиларни сақлайди:

фаол модда: Маннитол – 40 мг;

ёрдамчи моддалар (капсула қобигининг таркиби): капсула корпуси – 100% желатин, капсула қопқоқчаси - 100% желатин.

Қора сиёҳ таркиби: шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, тозаланган сув, концентрирланган аммиак эритмаси, калий гидроксиди, темир (II-III) оксид бўёвчиси (E172).

Таърифи: Тиниқ ва деярли рангсиз, капсула қопқоқчасида қора шрифтда "PXS" ва капсула корпусида қора шрифтда "40 мг" билан маркировкаланган қаттиқ желатинли капсулалар. Капсула таркиби – оқ ёки деярли оқ майда кукун.

Фармакотерапевтик гуруҳи: Балғам кўчирувчи муколитик восита.

АТХ коди: R05CB16.

Фармакологик хусусиятлари

Фармакологик таъсири – балғам кўчирувчи муколитик таъсирига эга.

Фармакодинамикаси

Пуркагич билан қуритилган маннитолни махсус ингаляцион мослама ёрдамида юборилади. Маннитол ингаляцияси муковисцидозга хос бўлган мукоцилиар клиренсини бузилишини тузатиш орқали ўпка гигиенасини яхшилаш учун мўлжалланган. Таъсирининг аниқ механизми номаълум бўлса-да, ингаляцион маннитолни юбориш билан балғамнинг ёпишқоқ эластик хусусиятлари ўзгаради, киприкчали суюқлик қатлами яқинидаги гидратацияси ошади ва мукоцилиар ва йўтал клиренси кучаяди деб тахмин қилинади.

Муковисцидози бўлган пациентларда 26 ҳафта давом этган 3 босқичли учта рандомизирланган икки томонлама яширин, параллел назорат остида тадқиқотлар ўтказилди. DPM-CF-301 ва DPM-CF-302 тадқиқотларида 6 ёш ва ундан катта пациентлар (1) кунига икки марта 400 мг дан Маннитол ингаляцияси, ёки (2) назорат қилиш учун (кунига икки марта 50 мг дан Маннитол ингаляцияси) учун 3:2 нисбатда рандомизацияланган. Учинчи тадқиқотда (DPM-CF-303) 423 катта ёшли пациентлар 1:1 нисбатда кунига икки марта 400 мг дозада ингаляцион Маннитолни олиш учун ёки назорат учун рандомизацияланган.

Маннитолни ўзлаштираолишнинг муваффақиятсиз тести (МТТ) туфайли рандомизацияланмаган рўйхатга олинган пациентлар DPF-CF-301 тадқиқотида 27/389 (7%), DPM-CF-302 тадқиқотида 14/342 (4%) ва DPM-CF-303 тадқиқотида 25/486 (5,1%) ташкил этган. Бундан ташқари, дастлабки иккита тадқиқотдаги пациентларнинг 4% (n=27) ва DPM-CF-303 тадқиқотидан 1,4% (7/486) тўлиқ бўлмаган МТТ га эга бўлган ва рандомизацияланмаган.

Рандомизацияланган, лекин ҳар қандай тадқиқотдаги препаратларни қабул қилишдан олдин четлатилган пациентлар сони DPM-CF-301 (маннитол: 15; назорат: 14) тадқиқотида

29, DPM-CF-302 (маннитол: 8; назорат: 5) тадқиқотида 13 ва DPM-CF-303 (маннитол: 2; назорат: 1) тадқиқотида 3 ташкил этган. DPM-CF-301 тадқиқотида қўшимча яна 50 (16,9%) пациентлар DPM-CF-302 тадқиқотида 20 (6,6%) ва DPM-CF-303 тадқиқотида 25 (5,9%) 26 ҳафта давомида рандомизирланган фазасида розилигини қайтариб олишди.

DPM-CF-301 тадқиқотларида препарат олаётган пациентларнинг маннитол гуруҳидаги 28/177 (15,8%) ва назорат гуруҳидаги 10/118 (8,5%) пациентлар ножўя ходисаларини бошидан кечирдилар, бу эса тадқиқотдан чиқиб кетишга олиб келади.

DPM-CF-302 тадқиқотидаги тегишли рақамлар маннитол гуруҳида 13/184 (7,1%) пациентлар ва назорат гуруҳида 5/121 (4,1%); DPM-CF-303 тадқиқотида эса — 8/207 (3,9%) маннитол гуруҳидаги пациентлар ва 7/213 (3,3%) назорат гуруҳи пациентларни ташкил этган. Тадқиқотдан чиқиб кетишга олиб келган энг кўп учрайдиган нохуш ҳолатлари йўтални кучайиши, ахволини ёмонлашиши ва қон туфлаш бўлган.

1-жадвалда олдиндан белгиланган бирламчи сўнгги нуқта учун натижалар кўрсатилган (1ЖЧНХ чегирма назорати дастлабки даражасига нисбатан ўзгариши).

1 жадвал: 1ЖЧНХ нинг ИТТ ва катталар популяциясида 26 ҳафта давомида бошлангич даражага нисбатан ўзгариши.

	DPM-CF-301			DPM-CF-302			DPM-CF-303		
	<i>N</i>	1ЖЧНХ (мл) (95% ИИ)	<i>p</i> -қиймати	<i>N</i>	1ЖЧНХ (мл) (95% ИИ)	<i>p</i> -қиймати	<i>N</i>	1ЖЧНХ (мл) (95% ИИ)	<i>p</i> -қиймати
Барча ёшдагилар	295	94,5 (46,2, 142,7)	<0,001	305	54,1 (-2,0, 110,3)	0,059	423	54 (8, 100)	0,020
6-11 ёш	48	49,1 (-71,3, 169,5)	0,422	59	81,1 (-45,3, 207,6)	0,208	---		
12-17 ёш	57	78,0 (-28,8, 184,7)	0,151	95	-9,5 (-108,9, 89,9)	0,851	---		
>18 ёш	190	108,5 (47,6, 169,4)	<0,001	151	85,9 (4,6, 167,3)	0,038	423	54 (8, 100)	0,020

Эслатма. Учта тадқиқотда таҳлил усулларида баъзи фарқлар мавжуд бўлган. DPM-CF-303 да етишмаётган маълумотларни импутациясини тарк этиш сабаби ёндашувидан фойдаланган ҳолда келажакка ўтказилган базавий кузатиш ёрдамида амалга оширилган, DPM-CF-301 ёки DPM-CF-302 да эса импутация бажарилмаган.

DPM-CF-301 да дорназ альфа фойдаланувчилари учун 26 ҳафталик назоратдан сўнг 1ЖЧНХ ўзгариши 77,6 мл (95% ИИ 18,2, 137,1) ташкил этган; фойдаланмаганлар учун: 89,6 мл (95% ИИ 25,4, 153,8). DPM-CF-302 учун тегишли натижалар қуйидагича бўлган: альфа дорназ фойдаланувчилари: 43,5 мл (95% ИИ -19,8, 106,8) фойдаланмаганлар учун: 86,5 мл (95% ИИ -23,8, 196,8) ; ва DPM-CF-303 учун: дорназ альфа фойдаланувчилар: 29 мл (95% ИИ -23, 81); фойдаланмаганлар: 112 мл (95% ИИ 22, 202).

Камида битта ўпканинг кучли зўрайиши билан протоколда белгиланган тадқиқот иштирокчиларининг сони DPM-CF-301 да (≥ 4 симптомлари ва белгилари ва вена ичига юборилган антибиотиклар) маннитол гуруҳида 18,1% ва назорат гуруҳида 28% ни ташкил этган; DPM-CF-302 15.2% қарши 19.0% га; ва DPM-CF-303 - 13,4% қарши 13,6% га.

Фармакокинетикаси

Сўрилиши

Arigidol ингалятордан фойдаланган ҳолда 18 соғлом катта ёшли эркак-кўнгиллиларининг тадқиқотида маннитолнинг ингаляцион юбориш мутлақ биокираолиши вена ичига юбориш билан таққослаганда $0,59 \pm 0,15$ ташкил этган.

Ингаляцион юбориш маннитолнинг сўрилиш тезлиги ва даражаси перорал юборилгандан кейин сўрилиш тезлиги ва даражасига жуда яқин бўлган. Ингаляцион юборилгандан кейин T_{max} $1,5 \pm 0,5$ соатни ташкил этади.

Муковисцидозга бўлган 9 беморни (6 катталар, 3 ўсмирлар) бир марталик дозада 400 мг маннитолни (1-кун) ингаляцион юборилганда, сўнгра кунига 2 марта 7 кун (2-7 кун)

давомида ўтказилган тадқиқотда катталарга нисбатан (1-кун = 6.10 с, 7-кун: = 5.42 с) ўсмирларда (1-кун = 7.29 с, 7-кун: = 6.52 с) узок ўртача охирги яримчиқарилиш давридан ташқари катталар ва ўсмирлар учун фармакокинетик параметрлар бир хил бўлган. Умуман олганда, 1-кундан 7-кунгача орасидаги АУС ни таққослаш фармакокинетикаси вақтга боғлиқ эмаслигини кўрсатади, ва ушбу тадқиқотда юбориладиган доза даражасида пропорционалликни кўрсатди.

Тақсимланиши

Ўпкада чўкма тадқиқотлари ингаляцион маннитолнинг 24,7% чўкмасини кўрсатади, бу унинг нишон-аъзоларда тақсимланишини тасдиқлайди.

Клиникадан олдинги токсикологик тадқиқотлар шуни кўрсатадики, ўпкага кирадиган маннитол қонга сўрилади; шу билан бирга қон зардобидаги максимал концентрацияга 1 соат ичида эришилади.

18 та соғлом катталардаги маннитолнинг фармакокинетик тадқиқотларида вена ичига 500 мг дозада юборилгандан сўнг тақсимланиш ҳажми $34,3 \pm 13,8$ л ни ташкил этади.

Маннитолни организмда тўпланишига ҳеч қандай далиллар йўқ, шунинг учун фармакокинетик тадқиқотларда ингаляцион маннитолнинг тақсимланиши ўрганилмаган.

Метаболизми

Маннитол перорал юборилгандан кейин метаболизмга учрайди (ичак микрофлораси), аммо вена ичига юборилгандан кейин ҳар қандай сезиларли метаболизм кузатилмайди. Тизимли равишда сўрилган маннитол озгина қисми жигарда гликоген ва карбонат ангидрид ҳосил бўлиши билан метаболизмга учрайди. Каламушлар, сичқонлар ва одамларда ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатадики, маннитол токсик метаболитларига эга эмас. Ингаляцион маннитолнинг метаболит йўли фармакокинетик тадқиқотлар давомида ўрганилмаган.

Чиқарилиши

24 соат давомида сийдик билан чиқариладиган умумий ҳажми маннитолни ингаляцион (55%) ва перорал қўлланилишдан (54%) кейин сийдик билан чиқариладиган ҳажмга ўхшаш бўлган.

Вена ичига юбориш билан маннитол деярли ўзгармаган шаклда калава филтрацияси орқали чиқарилади. Дозанинг 87% сийдик билан 24 соат ичида чиқарилади. Қон зардобида катталардаги ўртача ярим чиқарилиш даври тахминан 4-5 соатни, сийдикдан - тахминан 3,66 соатни ташкил этади.

Қўлланилиши

Бронхитол-Фармаксисни 6 ёшдан ошган болаларда ва дорназ альфасидан ташқари катталарда, шунингдек дорназ альфасини ўзлаштираолмайдиган ёки жавоб бермайдиган пациентларда муковисцидозни (МВ) даволаш учун қўлланилади.

Қўллаш усули ва дозалари

Бронхитол-Фармаксис билан даволанишни бошлашдан олдин, барча пациентлар бошланғич дозани қабул қилишда ингаляцияланган маннитолга бронхиал ўта юқори фаоллик учун баҳоланиши керак. Спирометрияда қўллаш мумкин эмас ва шу сабабли бошланғич дозани қабул қилишда баҳоланмайдиган пациентлар Бронхитол-Фармаксисни қабул қилмасликлари керак.

Дастлабки дозани қабул қилишда баҳолаш: Пациент Бронхитол-Фармаксиснинг бошланғич дозасини (400 мг) тегишли тайёргарликдан ўтган ва гемоглобин кислород (SpO_2) билан тўйинганлигини, спирометрия ўтказиш ва ўткир бронхоспазмни бартараф этиш учун ускуналарга эга бўлган тажрибали шифокор ёки бошқа тиббиёт ходимининг назорати ва назорати остида қабул қилиши керак.

Пациент дастлаб бошланғич дозани қабул қилишдан 5-15 минут олдин бронхолитик препаратларни олиши керак (лекин биринчи секундда жадал нафас чиқариш ҳажмини

ўлчаганидан кейин (1ЖЧНХ) ва SpO₂). Барча 1ЖЧНХ ўлчовлари ва SpO₂ назоратини дозани нафас олгандан кейин 60 секунддан сўнг амалга оширилади.

Дастлабки дозада баҳолаш босқичма-босқич амалга оширилади:

1 босқич: Пациентнинг бошланғич 1ЖЧНХ ва SpO₂ кўрсаткичлари дозани олишдан олдин ўлчанади.

2 босқич: Пациент 40 мг нафас олади (1 капсуладан 40 мг), шундан сўнг SpO₂ назорат қилинади.

3 босқич: Пациент 80 мг нафас олади (2 капсуладан 40 мг), шундан сўнг SpO₂ назорат қилинади.

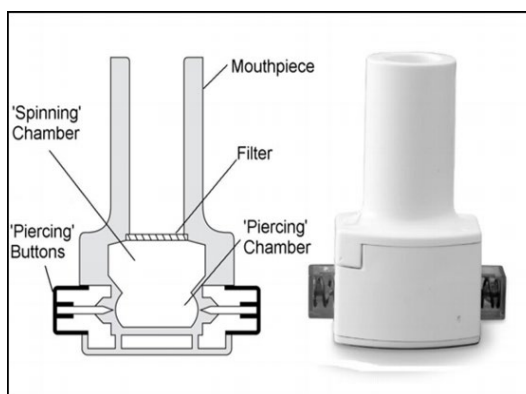
4 босқич: Пациент 120 мг нафас олади (3 капсуладан 40 мг), шундан сўнг 1ЖЧНХ ўлчови ва SpO₂ назорат қилинади.

5 босқич: Пациент 160 мг нафас олади (4 капсуладан 40 мг), шундан сўнг 1ЖЧНХ ўлчови ва SpO₂ назорат қилинади.

6 босқич: Пациентнинг 1ЖЧНХ бошланғич дозани олганидан 15 минут ўтгач ўлчанади.

Баҳолаш вақтида, дастлабки дозани қабул қилишда пациентга ингаляторни тўғри ишлатиш техникасини ўргатиш муҳимдир.

Қуйида ингаляторни ташқи кўринишининг схемаси келтирилган. Фақат ўрамдаги ингалятордан фойдаланинг.



Қуйида ингалятордан фойдаланиш бўйича босқичма-босқич кўрсатмалар келтирилган. Ингаляторни парвариш қилиш ҳақида кўпроқ маълумот олиш учун йўриқнома охирига қаранг.

1. Қалтоқчасини ечинг

- Ингаляторни бир қўл билан вертикал ҳолатда ушлаб турганда, бошқа қўли билан копқоқни ечиб олинг.

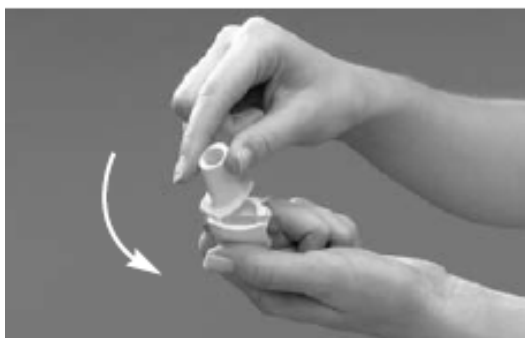


2. Ингаляторни очинг

- Ингаляторнинг пастки қисмини бир қўл билан маҳкам ушланг.

- Тешик тугмачаларини босмаслик учун ингаляторни пастки қисмидан ушлаб туриши керак.

- Сўнгра мундштукни корпусидаги стрелка йўналиши бўйича айлантириб, ингаляторни очинг.



3. Капсулани жойлаштиринг

- Қўлларингиз қуруқлигига ишонч ҳосил қилинг.
- Кейин капсулани блистердан чиқариб олинг (тўғридан-тўғри ишлатишдан олдин капсулани чиқариб олинг).
- Капсулани ингаляторнинг капсула шаклидаги тешик камерасига жойлаштиринг.



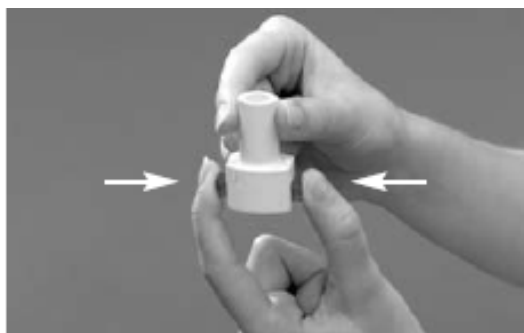
4. Ингаляторни ёпинг

- Ингаляторни вертикал ҳолда ушланг.
- Кейин мундштукни ёпиқ ҳолатда айлантинг. У ёпилганида Сиз шилқ этган товушни эшитасиз.



5. Капсуладаги тешикни тешиб қўйинг

- Капсуладаги бу тешик орқали нафас олиш вақтида кукун ажралиб чиқади.
- Ингаляторни вертикал ҳолатда ушлаб турганда, бир вақтнинг ўзида ингаляторнинг ён томонларида жойлашган иккала тешик тугмачасини охиргача босинг ва кейин уларни қўйиб юборинг. Ушбу амални фақат бир марта бажаринг. Агар капсула бир неча марта тешилган бўлса, у ёрилиши ёки синиши мумкин.



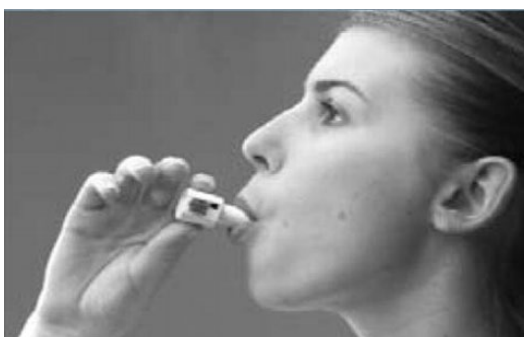
6. Ингаляцияга тайёрланинг

- Ингаляторни шундай тарзда эгинки, мундштук бироз пастга йўналтирилган бўлиши керак.
- Бу капсуланинг айланиш камерасига олдинга силжишига имкон беради.
- ингаляторни шу ҳолатда ушлаб турганда, тўлиқ нафас чиқаринг (ингалятордан узоқда).



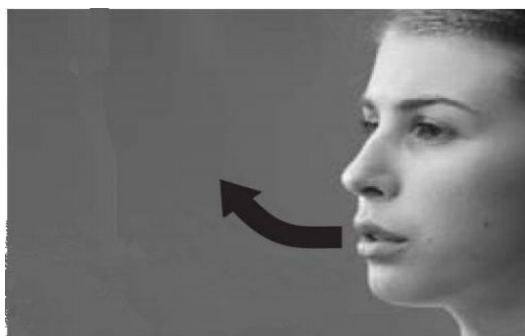
7. Ингаляцияни бажаринг

- Бошингизни бироз орқага ташланг.
 - Ингаляторни пастга эгилган ҳолда ушлаб турганда, ингаляторни оғзингизга жойланг ва лабларингизни мундштук атрофида маҳкам ёпинг.
 - Ўпкангизни тўлдирган ҳолда бир текис чуқур нафас олинг, сўнгра нафасингизни 5 секунд ушлаб турунг. Нафас олиш вақтида сиз капсула ингаляторда айланаётганда "тақилловчи" товушни эшитишингиз керак. Агар бу содир бўлмаса, капсула тикилиб қолган бўлиши мумкин.
 - Агар сиз тақиллашни эшитмасангиз, ингаляторни мундштукни пастга қаратиб ушлаб турунг ва пастки қисмига қаттиқ урунг. Тешик тугмачаларини қайта-қайта босиб, капсулани чиқаришга уринманг.
- Белгиланган дозани олиш учун ингаляцияни такрорланг.



8. Нафас чиқаринг

- Ингаляторни оғзингиздан чиқариб олинг.
- Нафас чиқаринг, ва сўнгра одатдагидек нафас олишни давом этинг.



9. Капсулани текширинг

- Капсула бўшми ёки бўшмаслигини текширинг. Капсулани бўшатиш учун у ингаляторда айланиши керак. Агар капсула бўш бўлмаса, сиз 6 дан 8 гача бўлган ҳаракатларни такрорлашингиз керак бўлиши мумкин.



10. Ишлатилган капсулани чиқариб олинг

- ингаляторни тескари томонга айлантиринг, пастки қисмидан тақиллатинг ва ишлатилган капсулаларни четга суриб қўйинг.

11. Ҳар бир капсула учун 3 дан 10 гача бўлган ҳаракатларни такрорланг

- Ўнта капсуладан ҳар бири учун қуйидаги ҳаракатларни бажаринг.
- Бронхитол-Фармаксис препаратини қўллашнинг энг яхши натижасига эришиш учун ҳар бир капсуланинг таркибини навбат билан нафас олинг.

Маннитолга ўта юқори сезгирлик мавжудлиги аниқланган пациентлар қуйидаги ҳолатлардан бирортасида терапевтик дозаларни олмаслиги керак:

Баҳолашни ўтказиш вақтида исталган нуқтада SpO_2 10% фоизи пасайиши;

240 мг умумий дозада $1ЖЧНХ \geq 20\%$ тушиши;

Баҳолаш якунида $1ЖЧНХ \geq 20\%$ (дастлабки даражаси билан таққослаганда) тушиши ва 15 минут давомида дастлабки даражада $<20\%$ гача тикланмаслиги.

Яқуний баҳолаш $1ЖЧНХ$ нинг $\geq 50\%$ тушиши (дастлабки даражаси билан таққослаганда).

Барча пациентлар $1ЖЧНХ$ дастлабки даражасига қайтгунга қадар, кузатув остида бўлиши керак.

Терапевтик доза тартиби: терапевтик доза тартиби дастлабки дозани баҳоланмагунча буюрилмаслиги керак.

Бронхитол-Фармаксис препаратини тавсия этилган дозаси кунига 2 марта 400 мг ни ташкил этади.

Бунинг учун кунига 2 марта ингалятор ёрдамида 40 мг дан 10 капсуланинг таркибини ичга нафас олиш талаб этилади. Ҳар бир капсула тахминан 32 мг дозани таъминлайди. Дозалар эрталаб ва кечқурун ётишдан 2-3 соат олдин олиниши керак.

Бронхитол-Фармаксис ўрамидаги комплектига кирувчи ингалятор ёрдамида ингаляцион қўллаш учун мўлжалланган. Препаратни бошқа усул билан ёки бошқа ингалятор ёрдамида қўллаш мумкин эмас. Капсулаларни ютиб юбормаслик керак. Ҳар бир капсула қурилмага алоҳида жойлаштирилади.

Капсуланинг таркиби бир ёки икки нафасда ингалятор ёрдамида ичга нафас олинади. Нафас олишдан кейин бўш капсула ташлаб юборилади, сўнгра кейинги капсула ингаляторга жойлаштирилади. Ингаляторни 1 ҳафта фойдаланишдан сўнг алмаштириш керак. Агар ингаляторни тозалаш керак бўлса, унда капсулалар йўқлигига ишонч ҳосил қилинг, сўнгра илиқ сувда ювиб ташланг ва кейинги фойдаланишдан олдин уни ҳавода тўлиқ қуритинг.

Ингаляторни парвариш қилиш бўйича қўшимча маълумотлар

- Ингалятор қуруқ эканлигига ишонч ҳосил қилинг. Уни ишлатишдан олдин ҳар доим қўлларингиз қуруқ эканлигига ишонч ҳосил қилинг.

- Ҳеч қачон ингалятор ичига нафас чиқарманг ёки йўталманг.

- Ҳеч қачон ингаляторни қисмларга ажратманг.

- Ҳеч қачон капсулани тўғридан-тўғри ингаляторни мундштукига жойлаштирманг.

- Ҳеч қачон ишлатилган капсулани ингалятор камерасида қолдирманг.

- Ишлатилган ингаляторни ҳар ҳафта янгисига алмаштиринг.

- Агар ингаляторингиз бузилиб қолса, иккинчи ингалятордан фойдаланинг ва ўз шифокорингизга хабар беринг.

Ингаляторни тозалаш. Қоида тариқасида, ингаляторни 7 кун ичида тозалашни талаб қилмасдан тўғри дори дозасини олишга имкон беради. Аммо, агар ингаляторни тозалаш зарур бўлса, қуйидаги амалларни бажаринг:

1. Ингалятор бўшлигига ишонч ҳосил қилинг.
2. Ингаляторни очик мундштук ҳолда илиқ сувда ювинг.
3. Ингаляторда йирик томчи сув қолмаслиги учун силкитиб олинг.
4. Уни мундштукни очик ҳолда ён томонига қўйиб, ҳавода қуритинг.
5. Ингаляторни тўлиқ қуритишга имкон беринг, бу 24 соатгача давом этиши мумкин. У қуригунига қадар, бошқа ингалятордан фойдаланинг.

Бронхитол-Фармаксис препаратини қабул қилишдан 5-15 минут олдин пациент бронхолитик препаратни қабул қилиши керак. Тавсия этилган ҳаракат тартиби: бронхолитик препарат, Бронхитол-Фармаксис, физиотерапия/ машқлар, сўнгра дорназа-альфа (агар қўлланилса), ингаляцион антибиотиклар (агар қўлланилса).

Ножўя таъсирлари

Бошланғич дозани баҳолаш: дастлабки дозани баҳолаш вақтида Бронхитол-Фармаксис препаратини қўллаш билан боғлиқ энг тез-тез кузатиладиган ножўя реакциялар йўтал ҳисобланади. Бошланғич дозани баҳолаш вақтида Бронхитол-Фармаксис препаратини қўллаш билан боғлиқ энг муҳим ножўя реакциялар бронхоспазм ҳисобланади.

Терапевтик дозалаш тартиби: Бронхитол-Фармаксис препаратини қўллаш билан боғлиқ энг тез-тез кузатиладиган ножўя реакциялар йўтал ҳисобланади. Шунингдек даволанишни тўхтатилишига олиб келган йўтал ҳам тез-тез кузатилган. Бронхитол-Фармаксис препаратини қўллаш билан боғлиқ энг муҳим ножўя реакциялар қон туфлаш ҳисобланади.

2 жадвалда III босқич клиник тадқиқотларида даволаш билан боғлиқ энг кўп учрайдиган нохуш ҳодисаларининг қисқача тавсифи келтирилган.

2 Жадвал: кўр-кўрона тадқиқотлар давридаги ҳар қандай даволаш гуруҳида афзал бўлган MedDRA атамаси бўйича (тартибга солиш фаолияти учун тиббиёт лугати) даволанишда юзага келган энг кўп нохуш ҳодисалар $\geq 2,0\%$

Афзал фойдаланиш атамаси	DPM-CF-301	DPM-CF-302	DPM-CF-303
--------------------------	------------	------------	------------

	Маннитол	Назорат препарати	Маннитол	Назорат препарати	Маннитол	Назорат препарат и
	[N=177] n (%)	[N=118] n (%)	[N=184] n%	[N=121] n%	[N=207] n%	[N=213] n%
Инфекцион ва паразитар касалликлар						
Юқори нафас йўлларининг инфекцияси	7,9	6,8	5.4	9.1	7.2	5.2
Назофарингит	14.1	14,4	6,0	5,0	5,8	4.7
Юқори нафас йўлларининг вирусли инфекцияси	0,0	3.4	0,5	0,0	4,8	2,8
Синусит	1,7	0,8	4.3	5,8	2,4	4.2
Ринит	0,0	0,0	3.3	0,8	3,9	1,9
Бронхит	0,0	0,0	3,8	4.1	2,4	1,4
Фарингит	0,0	1,7	3,8	1,7	2,4	1,4
Грипп	1.1	0,8	3.3	4.1	1,4	2.3
Қуйи нафас йўлларининг инфекцияси	8,5	16,9	3,8	3.3	1,0	0,5
Оғиз бўшлиғининг кандидози	2.3	1,7	0,0	1,7	0,5	0,9
Тонзиллит	3.4	1,7	0,5	0,8	0	0,5
Вирусли инфекция	1,7	2,5	0,5	0,0	0,5	0,5
Умумий бузилишлар ва инъекция жойида бузилишлар						
Аҳволнинг ёмонлашиши	32,2	35,6	41,3	44,6	27.1	27,7
Иситма	4.0	1,7	9.2	10,7	6.3	3,8
Кўкракда дискомфорт	3.4	1,7	1,6	1,7	2,9	3.3
Чарчоқ	2,8	2,5	1,6	4.1	1,0	2.3
Ҳолсизланиш	1,7	2,5	1,6	0,0	1,4	0,5
Гриппга ўхшаш ҳолат	2.3	0,8	2,7	1,7	0,5	0
Кўкракда оғриқ (юрак билан боғлиқ бўлмаган)	0,6	2,5	0,5	0,0	0,5	1,9
Нафас олиш тизими, кўкрак қафаси ва кўкс оралиғи аъзолари томонидан бузилишлар						
Йўтал	25,4	20,3	15.2	13.2	11.1	9,9
Қон туфлаш	11,9	8,5	7.1	2,5	10.1	10.3
Орофарингеал оғриқ	13,6	4.2	10.3	10,7	4.3	3,8
Самарали йўтал	6,8	5,9	2,7	1,7	2,9	3,8
Бурун битиши	2.3	3.4	2.2	2,5	2,4	2.3
Хириллашлар	2.3	3.4	1.1	0,8	2,9	1,9
Бурун бўшлиғини битиши	0,0	0,0	0,0	0,0	2,4	0,5
Бурундан қон кетиши	2,8	1,7	2,7	2,5	0	0,9
Ринорея	2.3	1,7	1,6	1,7	0,5	1,9
Астма	1.1	2,5	0,0	0,8	1,0	0,5
Аллергик ринит	0,0	2,5	0,0	0,8	1,0	0
Нерв тизими томонидан бузилишлар						
Бош оғриғи	21,5	23,7	14.1	18.2	5,8	10.3

Синусли бош оғриғи	2,3	0,8	-	-	0,5	0,5
Бош айланиши	1,1	0,8	1,1	4,1	0	1,9
Скелет-мушак ва бириктиривчи тўқималари томонидан бузилишлар						
Артралгия	6,8	5,9	1,1	0,0	1,0	1,9
Белда оғрик	4,0	5,9	1,6	0,8	0	1,4
Кўкракда скелет-мушак оғриғи	2,8	1,7	1,1	2,5	0	0,5
Кўл-оёқларда оғрик	2,3	1,7	3,3	1,7	0,5	0,5
скелет-мушак оғрик	2,3	0,8	1,6	2,5	0	0,5
Лаборатор кўрсаткичлар						
Балғамда бактериялар мавжудлиги	18,6	18,6	3,3	4,1	1,9	1,4
Замбуруғлар учун ижобий балғам тести	3,4	2,5	1,1	0,0	1,0	0
Меъда-ичак йўллари томонидан бузилишлар						
Қоринда оғрик	3,4	6,8	7,6	6,6	1,9	3,3
Тиш оғриғи	5,1	2,5	1,6	2,5	1,4	3,3
Қориннинг юқори қисмида оғрик	6,8	5,9	3,3	5,8	2,4	2,3
Қусиш	7,3	3,4	4,9	1,7	1,0	0,9
Диарея	5,1	0,8	4,3	4,1	2,9	1,9
Қабзият	3,4	4,2	0,5	2,5	1,0	0,9
Кўнгил айнаши	2,3	4,2	1,6	1,7	2,4	2,3
Меъдада дискомфорт	0,6	2,5	0,5	2,5	0	0,5
Йўталдан кейинги қусиш	1,1	0,0	3,3	1,7	0,5	0
Эшитиш аъзолари ва мувозанат томонидан бузилишлар						
Қулоқ оғриғи	2,8	3,4	2,7	0,0	0,5	0,5
Тери ва тери ости тўқималари томонидан бузилишлар						
Тошма	2,3	2,5	2,2	1,7	1,0	0,9
Рухий бузилишлар						
Уйқусизлик	2,3	0,8	2,2	0,8	0,5	1,4
Репродуктив аъзолари тизими томонидан бузилишлар						
Дисменорея	1,1	0,0	3,3	0,0	0,5	2,8

3-жадвалда келтирилган тез-тезликлар Бронхитол-Фармаксис препаратининг таъсирини ўрганувчи III босқичли 3 та қиёсий клиник тадқиқотларида бошланғич дозани баҳолайдиган пациентларда скрининг кунида ва ўрганилаётган препаратни дозалаш кунидан олдин кузатувларни клиник кўриб чиқишга асосланган.

Тез-тезлиги қуйидаги тарзда аниқланади: жуда тез-тез ($\geq 1/10$), тез-тез ($\geq 1/100$ дан $< 1/10$ гача), тез-тез эмас ($\geq 1/1000$ дан $< 1/100$ гача), кам холларда ($\geq 1/10\ 000$ дан $< 1/1000$ гача), жуда кам холларда ($< 1/10\ 000$); номаълум (мавжуд бўлган маълумотларга кўра баҳолаш мумкин эмас). Ҳар бир учраш тез-тезлиги гуруҳида нохуш ҳодисалар жиддийликни камайиш тартибида тақдим этилади.

3-жадвалда ножўя реакцияларнинг танланган рўйхати мавжуд. Астмадан ташқи, фақат > 2 пациентларда қайд этилган нохуш ҳодисалар киритилган.

3 жадвал: Скрининг куни Бронхитол-Фармаксис препаратини қабул қилишда ножўя реакцияларнинг тез-тезлиги (DPM-CF-301, DPM-CF-302, DPM-CF-303).

Нохуш реакциялар таснифи (ҳодисалар)	Тез-тез	Тез-тез эмас
Нерв тизими томонидан бузилишлар		Бош оғриғи

Нафас олиш аъзолари, кўкрак қафаси ва кўкс оралиғи томонидан бузилишлар	Йўтал	Хириллаш, бронхоспазм, жадал чиқарилган нафас ҳажмини пасайиши, астма.
Овқат-ҳазм қилиш тизими томонидан		Қусиш, кўнгил айниши
Умумий бузилишлар ва инъекция жойидаги ҳолатлари		Кўкракда дискомфорт.

Постмаркетинг маълумотлари: дастлабки дозани баҳолаш вақтида аниқланган ва постмаркетинг шароитларда кузатилган, аммо клиник тадқиқотлар вақтида кузатилмаган ноҳўя реакциялар хансирашни ўз ичига олади.

4-жадвалда келтирилган учраш тез-тезлиги Бронхитол-Фармаксис препаратининг таъсирини ўрганадиган III босқичнинг қиёсий клиник тадқиқотлари давомида кузатишларни клиник кўриб чиқишга асосланган.

Жадвал 4: III босқич тадқиқотларининг яширин босқичларида жамланган маълумотларга асосланган Бронхитол-Фармаксис препаратини қўллашда ноҳўя реакциялар тез-тезлиги

<i>Нохуш реакциялар таснифи (ҳодисалар)</i>	<i>Тез-тез</i>	<i>Тез—тез эмас</i>
Инфекцион ва паразитар касалликлар		Бактериал инфекцияларни ташувчиси, балғамдаги замбуруғлар учун ижобий натижалар.
Моддалар алмашинуви ва овқатланиш томонидан бузилишлар		Иштаҳани пасайиши
Нерв тизими томонидан бузилишлар	Бош оғриғи	
Нафас олиш аъзолари, кўкрак қафаси ва кўкс оралиғи томонидан бузилишлар	Йўтал, қон туфлаш, хириллашлар, фаринголарингеал соҳасида оғриқ	Нафас йўлларининг тикилиши, ринорея, хансираш, томоқда таҳсирланиш хусусияти, бронхоспазм, астма.
Меъда-ичак йўлларининг бузилиши	қусиш, йўталдан кейинги қусиш.	Кўнгил айниши
Умумий бузилишлар ва инъекция жойида бузилишлар		Иситма.

Қон туфлаш. Бронхитол-Фармаксис препаратини қўллаш билан боғлиқ муҳим ноҳуш ҳодиса, қон туфлаш ҳисобланади (5-жадвал).

DPM-CF-301 ва DPM-CF-302 нинг жамланган маълумотларига кўра, назорат гуруҳидаги 5,4% билан солиштирганда Бронхитол-Фармаксис препарат гуруҳидаги 9,4% пациентларда қон туфлаш (ноҳўя ҳодиса сифатида белгиланган) намоён бўлган. Ёш бўйича табақалаштирилган фоизлар қуйидагича бўлди (Бронхитол-Фармаксис нисбатан назорат): 6-11 ёш (6.1% нисбатан 0.0%); 12-17 ёш (9.1% нисбатан 3.1%); >18 ёш (10.6% нисбатан 8.2%).

5 жадвал. Икки асосий тадқиқотнинг икки томонлама яширин босқичида ёшга қараб қон туфлаш ҳолатлари (DPM-CF-301 ва DPM-CF-302) (хавфсизликни баҳолаш учун популяция).

	Маннитол n (%)	Назорат n (%)
Барча пациентлар	N=361	N=239
Умумий қон туфлаш ҳақида хабар берилган	48 (13,3)	32 (13,4)
Ўпканинг кучли қўзғалиши бир қисми сифатида хабар қилинган (НТ каби эмас)	14 (3,9)	19 (7,9)
НТ каби қон туфлаш ҳақида хабарлар берилган	34 (9,4)	13 (5,4)
Оғир	4 (1,1)	1 (0,4)
Боғлиқ	20 (5,5)	4 (1,7)
Жиддий	8 (2,2)	2 (0,8)
Тадқиқотни тўхтатиш	6 (1,7)	0 (0,0)
Педиатрик пациентлар (6-11 ёш)	N=66	N=41
Умумий қон туфлаш ҳақида хабар берилган	4 (6,1)	1 (2,4)
Ўпканинг кучли қўзғалиши бир қисми сифатида хабарлар берилган (НТ каби эмас)	0 (0,0)	1 (2,4)
НТ каби хабарлар берилган	4 (6,1)	0 (0,0)
Оғир	1 (1,5)	0 (0,0)
Боғлиқ	2 (3,0)	0 (0,0)
Жиддий	0 (0,0)	0 (0,0)
Тадқиқотни тўхтатиш	0 (0,0)	0 (0,0)
Ўсмирлар (12-17 ёш)	N=88	N=64
Умумий қон туфлаш ҳақида хабар берилган	12 (13,6)	7 (10,9)
Ўпканинг кучли қўзғалиши бир қисми сифатида хабар қилинган (НТ каби эмас)	4 (4,5)	5 (7,8)
НТ каби хабарлар берилган	8 (9,1)	2 (3,1)
Оғир	1 (1,1)	0 (0,0)
Боғлиқ	6 (6,8)	0 (0,0)
Жиддий	3 (3,4)	1 (1,6)
Тадқиқотни тўхтатиш	0 (0,0)	0 (0,0)
Катталар (> 18 ёш)	N=207	N=134
Умумий қон туфлаш ҳақида хабар берилган	32 (15,5)	24 (17,9)
Ўпканинг кучли қўзғалиши бир қисми сифатида хабар қилинган (НТ каби эмас)	10 (4,8)	13 (9,7)
НТ каби хабарлар берилган	22 (10,6)	11 (8,2)
Оғир	2 (1,0)	1 (0,7)
Боғлиқ	12 (5,8)	4 (3,0)
Жиддий	5 (2,4)	1 (0,7)
Тадқиқотни тўхтатиш	6 (2,9)	0 (0,0)

DPM-CF-303 қон туфлаш даволаш вақтида юзага келадиган ножўя ҳодиса сифатида хабар берган пациентлар сони Бронхитол-Фармаксис препарати гуруҳидаги пациентларнинг 10,1% назорат гуруҳидаги 10,3% билан таққослаганда намоён бўлган.

Йўтал: Йўтал кенг тарқалган ножўя ходисалари ҳисобланади. Нам йўтал кенг тарқалган ножўя ходиса сифатида кўрсатилган бўлса-да, у балғамдан тозалашда фойдали ҳисобланади.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлари

- Маннитолга юқори сезувчанлик;
- Ингаляцион маннитолга бронхиал ўтафоолликда қўллаш мумкин эмас.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Бронхитол-Фармаксис муколитиклар, антибиотиклар, бронходилататорлар, меъда ости беги ферментлари, витаминлар, ингаляцион ва тизимли кортикостероидлар ва анальгетиклар каби муковисцидозни даволаш учун стандарт препарат билан биргаликда клиник тадқиқотларда самарали ва хавфсиз қўлланилган. Бирок, бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсирлари бўйича расмий тадқиқотлар ўтказилмаган.

Махсус кўрсатмалар

Қон туфлаш:

Муковисцидоз учун клиник тадқиқотларда Бронхитол-Фармаксис препаратини қўлланилганда қон туфлаш тез-тез учраганлиги ҳақида хабарлар берилган.

Бронхитол-Фармаксис анамнезида охириги 3 ой ичида қон туфлаш (> 60 мл) сезиларли эпизодлари бўлган пациентларда ўрганилмаган. Натижада, ушбу пациентларни диққат билан кузатиб бориш керак ва агар массив қон туфлаш ҳолатлари бўлса, Бронхитол-Фармаксис препаратини қўллашдан сақланиш керак. Массив / оғир қон туфлаш ҳисобланади:

- 24 соат ичида ўткир қон кетиши >240 мл;
- бир неча кун давомида такрорий қон кетиш суткада >100 мл.

Қон туфлашнинг кичик эпизодларидан сўнг Бронхитол-Фармаксис препаратини тиклаш ёки бекор қилиш клиник баҳолашга асосланган бўлиши керак.

Астма: Астмаси бўлган пациентларда Бронхитол-Фармаксис препаратининг самарадорлиги/хавфсизлиги расман ўрганилмаган. Астмаси бўлган пациентлар Бронхитол-Фармаксис препаратини бошланғич дозасини олганидан кейин астманинг ёмонлашадиган белгилари ва симптомлари йўқлигини диққат билан кузатиб боришлари керак.

Пациентларга астма белгилари ва симптомларининг ёмонлашуви тўғрисида шифокорга хабар бериш зарурлиги тўғрисида маълумот бериш керак. Агар терапия натижасида бронхоспазм белгилари мавжуд бўлса, шифокор Бронхитол-Фармаксис препаратидан кейинги қўллашнинг фойдаси пациент учун мумкин бўлган хавфдан устунлигини диққат билан баҳолаши керак. Бронхоспазмни бронходилататорлар билан ёки тиббий кўрсатмаларга мувофиқ даволаш тавсия этилади.

Маннитолга ўта юқори сезувчанлик:

Терапевтик дозаларда Бронхитол-Фармаксис препаратини қабул қилишдан олдин дастлабки дозани қўллаш вақтида баҳоланганда, пациентларда ингаляцион маннитолга бронхиал ўта юқори сезгирлик йўқлигини назорат қилишлари зарур. Агар пациентлар спирометрияни ўтказа олмасалар ёки дозани дастлабки баҳолашни яқунлай олмасалар, уларга Бронхитол-Фармаксис буюрилмаслик керак.

Агар пациент ўта юқори сезгирликни намоён этса, Бронхитол-Фармаксисни терапевтик дозаларда буюрилмаслик тавсия этилади. Бронхиал ўта юқори сезгирликни кузатишда одатдаги эҳтиёт чоралари қўлланилади. Агар терапия натижасида келиб чиққан ўта юқори сезгирлик реакциясига шубҳа қилинган бўлса, Бронхитол-Фармаксис препаратини қўллашни тўхтатиш тавсия этилади.

Бронхоспазм: Бронхитол-Фармаксис, хатто ингаляцион маннитолнинг дастлабки дозасига ўта юқори сезгирликни кўрсатмаган пациентларда ҳам даволанишни талаб қилувчи бронхоспазмни келтириб чиқариши мумкин. Бронхоспазмни бронходилататорлар билан ёки тиббий кўрсатмаларга мувофиқ даволаш керак.

Агар терапия натижасида бронхоспазм белгилари мавжуд бўлса, шифокор Бронхитол-Фармаксис препаратини қўллашни давом эттиришнинг пациент учун хавфдан устун бўлган афзалликларини диққат билан баҳолаши керак.

Бронхитол-Фармаксис билан даволашдан тахминан олти ҳафта ўтгач, барча пациентлар дори препаратлари билан боғлиқ бронхоспазмни кўрсатадиган белгилар ва симптомларни

баҳолаш учун текширилиши керак. Агар ноаниқлик бўлса, дастлабки дозани баҳолашни такрорлаш керак.

Йўтал: Клиник тадқиқотларда Бронхитол-Фармаксис препаратидан қўлланилганда йўталнинг пайдо бўлиши ҳақида хабар берилган. Самарали йўтал балғамни тозалашнинг фойдали компоненти бўлиши мумкин. Даволаш вақтида пациентларга тўғри ингаляция техникасини ўргатиш керак, шунингдек, Бронхитол-Фармаксис препаратини қўлланилганда даволовчи шифокорга доимий йўтал ҳақида хабар бериш тавсия этилиши керак.

Ўпка функциясини бузилиши: 1ЖЧНХ 30% дан кам бўлган пациентларда хавфсизлиги ва самарадорлиги ҳали кўрсатилмаган. Бундай пациентларда Бронхитол-Фармаксис препаратини қўллаш тавсия этилмайди.

Муковисцидозсиз бронхоэктазлар: Бронхоэктазлар муковисцидозсиз пациентларда самарадорлиги ва хавфсизлиги аниқланмаган. Шунинг учун бундай ҳолларда Бронхитол-Фармаксис билан даволаш тавсия этилмайди.

Буйрак/жигар етишмовчилиги: буйрак/жигар функцияси бузилган беморларда Бронхитол-Фармаксис препаратининг расмий тадқиқотлари ўтказилмаган. Пациентларнинг ушбу гуруҳлари учун дозалар ҳақида аниқ тавсиялар мавжуд эмас.

Буйрак/жигар функциясининг етишмовчилиги: буйрак/жигар функцияси бузилиши бўлган пациентларда Бронхитол-Фармаксис препаратининг расмий тадқиқотлари ўтказилмаган. Пациентларнинг ушбу гуруҳлари учун дозалар ҳақида аниқ тавсиялар мавжуд эмас.

Репродуктив қобилиятга (фертилик) таъсири: ингаляцион маннитолнинг фертиликка таъсири бўйича тадқиқотлари ўтказилмаган.

Болаларда қўлланилиши: Бронхитол-Фармаксис 6 ёшгача бўлган болаларда хавфсизлиги ва самарадорлиги тўғрисидаги маълумотлар етарли эмаслиги сабабли қўллаш тавсия этилмайди.

Кекса ёшли шахсларда қўлланилиши: II ва III босқичдаги тадқиқотларда пациентларнинг ўртача ёши тахминан 22 ёшни ташкил этди. III босқичдаги энг кекса ёшли пациентлар 78 ёшда бўлган. Кекса ёшли шахсларда қўллаш дозалари бўйича аниқ тавсиялар мавжуд эмас.

Педиатрияда қўлланилиши: Бронхитол-Фармаксис хавфсизлик ва самарадорлик тўғрисидаги маълумотлар етарли эмаслиги сабабли 6 ёшгача бўлган болаларда қўллаш тавсия этилмайди.

Лаборатория тадқиқотлари маълумотларига таъсири: Гематологик кўрсаткичларига, жигар функциясининг биокимёвий кўрсаткичига, қонда мочевино параметрларига ва электролитлар даражасига таъсири кузатилмади.

Канцерогенлик: Озиқ-овқат маҳсулотларига маннитол ($\leq 5\%$) юборилганда 2 йил давомида сичқонлар ва каламушларда канцерогенлик ҳақида далиллар олинмади. Ингаляцион маннитол билан канцерогенлик бўйича тадқиқотлар ўтказилмаган.

Генетик токсиклик: Генетик токсиклик учун стандарт сериялар қаторида маннитолни таҳлил қилишда мутаген ва кластоген таъсирлар аниқланмади.

Эҳтиёткорлик билан: астма, 1ЖЧНХ билан камида 30% ўпка функциясини бузилишида;

Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланилиши

Ҳомиладорлик қўлланилиши. Маннитол учун ҳомиладорликка таъсир қилиш ҳақида клиник маълумотлар йўқ.

Ингаляцион маннитол билан ҳайвонларда репродуктивлиги бўйича тадқиқотлари ўтказилмаган.

Шу билан бирга, маннитолни перорал юбориш билан олиб борилган тадқиқотлар сичқонлар ва каламушларда 1,6 г/кг гача бўлган кунлик дозаларда ва 1,2 г/кг кунлик дозаларда қабул қилинганда оғмаҳонларда тератогенлик таъсир йўқлигини кўрсатади.

Онага ва (ёки) ҳомилага мумкин бўлган ўта юқори сезгирлик реакциясининг оқибатлари номаълум бўлганлиги сабабли, ҳомиладорлик вақтида қўлламаслик тавсия этилади, аммо Бронхитол-Фармаксис препаратини буюришда ҳомиладор аёллар эҳтиёткорлик билан

қўлланилиши керак. Эҳтиёткорлик чораси сифатида ҳомиладорлик вақтида Бронхитол-Фармаксис препаратини қўллашдан сақланиш тавсия этилади.

Лактация даврида қўлланилиши. Маннитол организмдан онанинг она сутига чиқариладими ёки йўқми номаълум.

Ҳайвонларда маннитолнинг сутга чиқарилиши ўрганилмаган. Эмизишни давом эттириш (тўхтатиш) ёки Бронхитол-Фармаксис препарати билан даволанишни давом эттириш (тўхтатиш) тўғрисида қарор болани эмизишнинг афзалликлари ва аёл учун Бронхитол-Фармаксис препарати билан даволашнинг афзалликларини ҳисобга олган ҳолда қабул қилиниши керак.

Автомобилни бошқариш ва мураккаб механизмлар қобилиятига таъсири

Бронхитол-Фармаксис препаратини қабул қилишда автомобилни бошқариш ва механизмлар билан ишлаш қобилиятига салбий таъсири кузатилмади.

Дозани ошириб юборилиши

Симптомлари: Клиник тадқиқотларда дозани ошириб юбориш ҳолатлари бўлмаган. Сезгир пациентларда дозани ошириб юборишда бронхоспазм намоён бўлиши мумкин.

Даволаш: Агар хаддан ташқари йўталиш ва бронхоспазм намоён бўлса, β_2 агонист, ва керак бўлганда кислороддан фойдаланиш керак.

Чиқарилиш шакли

10 капсуладан уч қаватли плёнка ПА/алюминий/ПВХ ва алюминий фольгали контур уяли ўрамларда.

1 контур уяли ўрамлар ингалятор билан ўзбекча ва рус тилларидаги тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга картон қутиларда жойланади.

28 та контур уяли ўрамлар 2 ингалятор билан ўзбекча ва рус тилларидаги тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга картон қутиларда жойланади.

Сақлаш шароити

30°C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин.

Оригинал ўрамида ва болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилик муддати

3 йил.

Яроқлилик муддати тугаганидан сўнг қўлланилмасин.

Дорихоналардан бериш татиби

Рецепт бўйича.

Рўйхатга олиш гувоҳномаси эгаси

Gen İlaç ve Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş

Манзили: Mustafa Kemal Mah. 2119 Sok. No.3, Balgat, Cankaya, Ankara, Туркия.

<https://www.genilac.com.tr/>

E-mail: info@genilac.com

Тел.: 0 312 219 62 19 Факс: 0 312 219 60 10

Ишлаб чиқарувчи

PHARMAXIS LTD.

Манзили: 20 Rodborough Road, Frenchs Forest, NSW, 2086 Австралия.

<https://www.pharmaxis.com.au/>

E-mail: info@pharmaxis.com.au

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситалари сифати бўйича эътироз (таклиф) ларни қабул қилувчи ташкилот номи ва манзили

Ўзбекистон Республикасида Gen İlaç ve Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş компания ваколатхонаси.

Манзили: 100190, Тошкент ш., Юнус-Обод тумани, Юқори-Қорақамиш кўчаси, 6 уй, Ўзбекистон.

<https://www.genilac.com.tr/>

E-mail: a.mirsadikov@genilac.com

Тел.: +99878 1220383, +99899 8085115.