

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА БРАВАДИН®

Препаратнинг савдо номи: Браведин®

Таъсир этувчи модда (ХПН): ивабрадин

Дори шакли: плёнка қобик билан қопланган таблеткалар

Таркиби:

5 мг ва 7,5 мг ли 1 таблетка қуйидагиларни сақлайди:

фаол модда: ивабрадин 5 мг ва 7,5 мг (ивабрадин гидробромиди кўринишида), (5,390 мг ивабрадин гидрохлорид ёки 8,085 мг ивабрадин гидрохлоридга эквивалент);

ёрдамчи моддалар: лактоза моногидрати, маккажўхори крахмали, мальтодекстрин, гипромеллоза, сувсиз коллоидли кремний диоксиди, магний стеарати;

плёнка қобиги: гипромеллоза, титан диоксиди (E171), тальк, пропиленгликоль, темир II оксиди бўёвчиси (E172) ва темир III оксиди бўёвчиси (E172).

Таърифи:

Браведин® 5 мг: оч пушти-тўқ сариқ рангли, тўғри бурчакли, икки томонлама бироз қаварик, бир томони рискали, плёнка қобик билан қопланган таблеткалар.

Браведин® 7,5 мг: оч пушти-тўқ сариқ рангли, думалок, икки томонлама бироз қаварик, четлари кесилган, плёнка қобик билан қопланган таблеткалар.

Фармакотерапевтик гуруҳи: антиангинал восита.

АТХ коди: C01EB17

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Ивабрадин - юрак ритмини секинлаштирувчи препарат бўлиб, унинг таъсир механизми синус тугунининг спонтан диастолик деполяризациясини назорат қилувчи ва юрак қисқаришлари сонини (ЮҚС) бошқарувчи синус тугунининг I_f каналларини селектив ва специфик ингибиция қилиши билан боғлиқдир. Ивабрадин юрак бўлмачалари ички, бўлмача-қоринча ва қоринчалар ички ўтказувчи йўллари бўйича импульсларни ўтказилиш вақтига, шунингдек миокарднинг қисқарувчанлик қобилятига ва юрак қоринчаларининг реполяризациясига таъсир қилмаган ҳолда, синус тугунига селектив таъсир кўрсатади.

Ивабрадин шунингдек юракнинг I_f каналларига ўхшаш бўлган, кўз тўр пардасини ёрқин ёруғ стимулларига реакциясини ўзгариши ҳисобига кўриш тизимини вақтинчалик ўзгаришлари пайдо бўлишида иштирок этувчи кўз тўр пардасининг I_f каналлари билан ўзаро таъсирлашиши мумкин.

Кўзгатувчи шароитларда (масалан, кўриш майдони соҳасида ёрқинликнинг тез ўзгариши) ивабрадин томонидан I_h каналларини қисман ингибиция қилиниши ёруғлик қабул қилинишининг ўзгариш феноменини чақиради (фотопсия). Кўриш майдонининг чекланган соҳасида ёруғликнинг вақтинчалик ўзгариши фотопсия учун хос.

Ивабрадиннинг асосий фармакодинамик хусусияти ЮҚСни дозага боғлиқ камайтириши ҳисобланади. ЮҚС камайиши катталигини ивабрадиннинг дозасига боғлиқлигининг таҳлили доза аста-секин 20 мг гача суткада 2 марта оширилганида ўтказилган ва “плато” самарасига эришишга мойиллик аниқланган (доза янада оширилганда терапевтик самаранинг ошиши юз бермайди), бу яққол брадикардия (ЮҚС дақиқасига 40 зарбдан кам) ривожланиш хавфини пасайтиради. (“Ножўя таъсирлари” бўлимига қаранг).

Ивабрадин тавсия этилган дозаларда буюрилганда, ЮҚСнинг камайиш даражаси унинг бошланғич кўрсаткичига боғлиқ бўлади ҳамда тинч ҳолатда ва жисмоний юкламада

минутига тахминан 10-15 зарбни ташкил қилади. Бунинг натижасида юрак иши пасаяди ва миокардининг кислородга бўлган эҳтиёжи камаяди.

Ивабрадин юрак ички импульс ўтказувчанлигига, миокарднинг қисқарувчанлигига (манфий инотроп таъсирни чақирмайди) ёки юрак қоринчалари реполяризацияси жараёнига таъсир қилмайди.

- Клиник электрофизиологик тадқиқотларда ивабрадин бўлмача-қоринча ёки қоринча ички йўллари бўйлаб импульсларнинг ўтказилиш вақтига, шунингдек тўғирланган QT (QTc) оралиғига таъсир кўрсатмаган.

Юрак чап қоринчаси дисфункцияси бўлган пациентлар (чап қоринчанинг чиқариб ташлаб фракцияси [ЧҚЧТФ] 30-45%) иштирокидаги тадқиқотларда ивабрадин миокарднинг қисқарувчанлик қобилиятига таъсир қилмаслиги кўрсатиб берилган.

Ивабрадин 5 мг суткада 2 маҳал дозада даволашнинг 3-4 ҳафтасидан сўнг юкламали синамалар кўрсаткичларини яхшилаганлиги тасдиқланган. Самарадорлиги ва 7,5 мг доза суткада 2 марта учун ҳам тасдиқланган. Хусусан, доза 5 мг дан 7,5 мг суткада 2 мартагача оширилганда қўшимча самара аниқланган. Ивабрадиннинг антиангинал ва антиишемик фаоллиги 65 ёш ва ундан катта ёшдаги пациентлар учун ҳам тасдиқланган. Ивабрадиннинг 5 мг ва 7,5 мг суткада 2 марта дозада қўлланилгандаги самарадорлиги стенокардия хуружлари ривожланиш тез-тезлигининг тахминан 70% га камайиши билан изоҳланган. Ивабрадинни суткада 2 марта қўллаш 24 соат давомида доимий терапевтик самара билан таъминлаган.

Препаратнинг клиник самарадорлиги тадқиқотларида ивабрадиннинг самаралари 3 ва 4 ойлик даволаш давлари давомида тўлиқ сақланиб қолган. Даволаш вақтида толерантлик (самарадорликнинг пасайиши) ривожланишининг белгилари бўлмаган, даволаш тўхтатилгандан сўнг эса “бекор қилиш” синдроми кузатилмаган. Ивабрадиннинг антиангинал ва антиишемик самаралари ЮҚСни дозага боғлиқ пасайтириш, шунингдек ҳам тинч ҳолатда, ҳам жисмоний юкламаларда юрак зўриқишини аҳамиятли камайитириш (ЮҚС х систолик артериал босим [АБ]) билан боғлиқ. АБ кўрсаткичларига ва умумий периферик қон томир қаршилигига (УПКҲК) таъсири жуда кам ва клиник аҳамиятсиз бўлган.

ЮҚСнинг турғун пасайиши ивабрадинни камида 1 йил давомида қабул қилган пациентларда аниқланган. Бунда углеводлар алмашинуви ва оқсил профилига таъсири кузатилмаган. Қандли диабет бўлган пациентларда ивабрадиннинг самарадорлиги ва хавфсизлиги пациентларнинг умумий популяциясидаги кўрсаткичлар билан ўхшаш бўлган.

Ивабрадинни қўллаш натижасида NYHA таснифи бўйича СЮЕ функционал синф пациентларининг кўрсаткичлари яхшиланганлиги аниқланган.

ЮҚС минутига 80 зарб бўлган пациентларда ЮҚСнинг минутига ўртача 15 зарбага пасайиши кузатилган.

- 97 пациент иштирокидаги рандомизацияланган плацебо-назоратга олинган тадқиқотда ивабрадин билан 3 йилдан узоқ даволанган, сурункали турғун стенокардияси бўлган пациентларда кўз таёқчалари ва колбачалари тизими фаолияти, шунингдек катталашаётган кўриш йўлини баҳолаш учун специфик офтальмологик тадқиқотлар маълумотлари препаратнинг кўз тўр пардасига захарли таъсирини аниқламаган.

Фармакокинетикаси

Ивабрадин *in vivo* шароитидаги тадқиқотларда биологик ўзгаришларни намойиш қилмайдиган S-энантиомердир. Ивабрадиннинг N-десметилланган ҳосиласи асосий фаол метаболит ҳисобланади.

Сўрилиши ва биокираолиши

Оч қоринга ичга қабул қилинганидан кейин ивабрадин меъда-ичак йўлларида тез ва деярли тўлиқ сўрилади ва қон плазмасидаги максимал концентрациясига (C_{max}) тахминан 1 соатдан кейин эришилади. Мутлоқ биокираолиши тахминан 40% ни ташкил қилади ва бу жигар орқали “биринчи ўтиш” самараси билан асосланади.

Овқат қабул қилиш ивабрадинни сўрилиш вақтини тахминан 1 соатга оширади ва қон плазмасидаги концентрациясини 20 дан 30% гача оширади. Концентрациянинг ўзгарувчанлигини пасайтириш мақсадида таблеткаларни овқат истеъмол қилиш вақтида қабул қилиш тавсия этилади.

Тақсимланиши

Ивабрадин қон плазмаси оксиллари билан тахминан 70% га боғланади, пациентларда мувозанат ҳолатида тақсимланиш ҳажми тахминан 100 л ни ташкил қилади. Суткада икки марта 5 мг доза ичга узоқ вақт давомида қўллангандан кейин ивабрадиннинг қон плазмасидаги энг юқори концентрацияси (C_{max}) 22 нг/мл ни ташкил қилади (вариация коэффиценти (ВК)=29%). Қон плазмасидаги ўртача мувозанат концентрацияси 10 нг/мл (ВК=38%).

Метаболизми

Ивабрадин СҮРЗА4 изоферменти ёрдамида оксидланиши орқали жигарда ва ичакда аҳамиятли даражада метаболизмга учрайди. Асосий фаол метаболити дастлабки модданинг концентрациясига нисбатан тахминан 40% концентрацияга эга N-десметилланган (S 18982) ҳосиласи ҳисобланади. Бу фаол метаболитнинг метаболизми ҳам СҮРЗА4 изоферменти иштирокида юз беради. Ивабрадин СҮРЗА4 изоферментига кам даражада яқинликка эга, СҮРЗА4 изоферментининг клиник аҳамиятли индукциясини ёки ингибициясини намойиш қилмайди, шунинг учун ивабрадин таъсири остида қон плазмасида СҮРЗА4 изоферменти субстратларининг метаболизми ёки концентрациясининг ўзгариш эҳтимоли кам. Аксинча, цитохром Р450 тизимининг кучли ингибиторлари ва индукторлари қон плазмасидаги ивабрадин концентрациясига аҳамиятли таъсир қилиши мумкин.

Чиқарилиши

Ивабрадиннинг ярим чиқарилиш даври ($T_{1/2}$) ўртача 2 соатни (қон плазмасидаги “концентрация/вақт” эгри чизиги ости майдони (AUC) га нисбатан 70-75%), самарали $T_{1/2}$ - 11 соатни ташкил қилади. Умумий клиренси минутага тахминан 400 мл, буйрак клиренси - минутага тахминан 70 мл ни ташкил қилади. Метаболитларнинг чиқарилиши бир хил даражада ичак ва буйраклар орқали юз беради. Ичга қабул қилинган дозанинг тахминан 4% буйрак орқали ўзгармаган кўринишда чиқарилади.

Тўғри пропорциональ/тўғри пропорциональ бўлмаган

Ивабрадиннинг фармакокинетикаси 0,5-24 мг дозалар оралиғида тўғри пропорционал.

Пациентларнинг алоҳида гуруҳлари

Кекса ёшли ва қари пациентлар

Фармакокинетик кўрсаткичлари (AUC ва C_{max}) **кекса ёшдаги** (≥ 65 ёш), **қари** (≥ 75 ёш) ва пациентларнинг умумий популяциясида аҳамиятли фарқ қилмайди.

Буйрак функциясининг бузилиши

Буйрак етишмовчилиги (креатинин клиренси (КК) дақиқасига 15-60 мл) бўлган пациентларда ивабрадин кинетикасининг ўзгариши минимал даражада, чунки ивабрадин ва унинг фаол метаболити S 18982 нинг фақат 20% буйрак орқали чиқарилади.

Жигар функциясининг бузилиши

Енгил даражали жигар етишмовчилиги (Чайлд-Пью шкаласи бўйича 7 баллгача) бўлган пациентларда ивабрадин ва унинг метаболитининг AUC жигар функцияси нормал бўлган пациентларга қараганда 20% га юқори. Ўртача жигар етишмовчилиги (Чайлд-Пью шкаласи бўйича 7-9 баллар) бўлган пациентларда ивабрадинни қўллаш бўйича маълумотлар чекланган ва бу гуруҳ пациентларида ивабрадиннинг фармакокинетикасини хусусиятлари ҳақида хулоса қилиш имкониятини бермайди, оғир жигар етишмовчилиги (Чайлд-Пью шкаласи бўйича 9 баллдан катта) бўлган пациентларда эса маълумотлар йўқ.

Фармакокинетик ва фармакодинамик хусусиятлари орасидаги ўзаро боғлиқлик

Суткада 2 марта 15-20 мг дозаларда қабул қилинганда, ЮҚС нинг камайиши қон плазмасида ивабрадин ва фаол метаболити S 18982 концентрациясининг ошишига тўғри пропорционалика боғлиқ. Препаратнинг юқорироқ дозаларида юрак ритмининг

сийраклашиши қон плазмасидаги ивабрадиннинг концентрациясига пропорционал боғлиқликка эга эмас ва “плато” самарасига эришишга мойиллик билан характерланади. Ивабрадинни СҮРЗА4 изоферментининг кучли ингибиторлари билан бир вақтда қўлланганда, қон плазмасида эришиш мумкин бўлган ивабрадиннинг юқори концентрациялари ЮҚС нинг яққол сийраклашишига олиб келиши мумкин, лекин бу хавф СҮРЗА4 изоферментининг ўртача ингибиторлари билан бир вақтда қўлланганда пасаяди.

Қўлланилиши

Турғун стенокардия ни симптоматик даволаш

Синус ритми нормал бўлган ва ЮҚС минутага 70 зарбдан кам бўлмаган, юрак ишемик касаллиги (ЮИК) га эга катта пациентларда турғун стенокардияни симптоматик даволаш:

- бета-адреноблокаторларни ўзлаштираолмасликда ёки уларни қўллаш мумкин бўлмаган ҳолларда;

- бета-адреноблокаторларнинг оптимал дозаси фонида турғун стенокардияни ноадекват назоратида бета-адреноблокаторлар билан мажмуада қўлланади.

Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ)ни даволаш

Синусли ритмли ва ЮҚС минутага 70 зарбдан кам бўлмаган пациентларда NYHA таснифи бўйича II-IV функционал синфга мансуб систолик дисфункцияга эга бўлган СЮЕни даволаш бета-адреноблокаторларни ўз ичига олувчи стандарт даволаш билан мажмуада ёки бета-адреноблокаторларни ўзлаштираолмаслик ёки қўллаш мумкин бўлмаган ҳолларда амалга оширилади.

Қўллаш усули ва дозалари

Ичга, суткада 2 марта, эрталаб ва кечкурун, овқат қабул қилиш вақтида қабул қилинади (“Фармакокинетика” бўлимига қаранг).

Турғун стенокардияни симптоматик даволаш

Даволашни бошлашдан аввал ёки дозани титрлаш бўйича қарор қабул қилинганда, ЮҚСни қуйида келтирилган усуллардан бири ёрдамида аниқлашни амалга ошириш керак: ЮҚСни серияли ўлчаш, ЭКГ ёки 24 соатлик амбулатор кузатиш.

Бравадин® препаратининг бошланғич дозаси 75 ёшгача бўлган пациентларда 5 мг суткадан 2 мартадан ошмаслиги керак.

Агар симптомлар 3-4 ҳафта давомида сақланиб қолаверса ва агар бошланғич доза яхши ўзлаштирилса ҳамда тинч ҳолатда ЮҚС минутага 60 зарбдан кўп бўлиб қолаверса, у ҳолда доза Бравадин® препаратини 2,5 мг (5 мг ли 1/2 таблетка) дан суткада 2 марта ёки 5 мг дан суткада 2 марта қабул қилаётган пациентларда кейинги юқори дозагача оширилиши мумкин. Бравадин® препаратининг тутиб турувчи дозаси 7,5 мг суткада 2 мартадан ошмаслиги керак.

Агар стенокардия симптомлари камаймаса, агар аҳволнинг яхшиланиши аҳамиятсиз даражада бўлса ёки агар даволашнинг 3 оyi давомида ЮҚСнинг клиник аҳамиятли камайиши кузатилмаса, Бравадин® препаратини қўллаш тўхтатилиши керак.

Агар Бравадин® препарати билан даволаш оқибатида тинч ҳолатда ЮҚС минутага 50 зарбдан камроқ қийматгача камайса ёки пациентда брадикардия билан боғлиқ симптомлар (бош айланиши, юқори толиқиш ёки АБнинг яққол пасайиши каби) юзага келса, Бравадин® препаратининг дозасини 2,5 мг (5 мг ½ таблетка) суткада 2 мартагача пасайтириш зарур. Доза пасайтирилгандан сўнг ЮҚС ни назорат қилиш лозим (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг). Агар Бравадин® препаратининг дозаси камайтирилганда ЮҚС минутага 50 зарбдан кам бўлиб қолаверса ёки брадикардия симптомлари сақланиб қолаверса, у ҳолда препаратни қабул қилишни тўхтатиш лозим.

Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ)

Даволаш фақат СЮЕ турғун равишда кечаётган пациентларда бошланиши мумкин.

Бравадин® препаратининг тавсия этиладиган бошланғич дозаси суткада 10 мг ни ташкил қилади (5 мг ли 1 таблеткадан суткада 2 марта).

Икки ҳафта қўлланилгандан сўнг Бравадин® препаратининг суткалик дозаси агар тинч ҳолатда ЮҚС турғун равишда минутига 60 зарбдан кўп бўлса, 15 мг гача оширилиши мумкин (7,5 мг ли 1 таблеткадан суткада 2 марта). Агар ЮҚС турғун равишда минутига 50 зарбдан кам бўлган ҳолатда ёки бош айланиши, тез толиқиш ёки артериал гипотензия каби брадикардия симптомлари пайдо бўлган ҳолатда, доза 2,5 мг (5 мг ли таблетканинг ярми) суткада 2 мартагача камайтирилиши мумкин.

Агар ЮҚС қиймати минутига 50-60 зарб ораллиғида бўлса, Бравадин® препаратининг самарани бир маромда тутиб турувчи дозаси 5 мг суткада 2 мартани ташкил этади.

Агар Бравадин® препаратини қўллаш вақтида тинч ҳолатда ЮҚС минутига 50 зарбдан кам бўлса ёки пациентда брадикардия симптомлари кузатилса, Бравадин® препаратини суткада 2 марта 5 мг ёки суткада 2 марта 7,5 мг дозада қабул қилаётган пациентлар учун, препаратнинг дозаси янада пастроқ дозага пасайтирилиши керак.

Агар Бравадин® препаратини суткада 2 марта 2,5 мг (5 мг ли 1/2 таблетка) ёки суткада 2 марта 5 мг дозада қабул қилаётган пациентларда тинч ҳолатда ЮҚС турғун равишда минутига 60 зарбдан кўп бўлса, Бравадин® препаратининг дозаси оширилиши мумкин.

Агар ЮҚС минутига 50 зарбдан кам бўлиб сақланиб қолаверса ёки пациентда брадикардия симптомлари сақланиб қолаверса, Бравадин® препарати билан даволашни тўхтатиш керак ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

75 ёшдан катта пациентларда қўлланиши

75 ёшли ва ундан катта пациентларда Бравадин® препаратининг тавсия этилган бошланғич дозаси суткада икки марта 2,5 мг (5 мг ли 1/2 таблетка) ни ташкил қилади. Кейинчалик Бравадин® препаратининг дозаси оширилиши мумкин.

Буйрак функциясининг бузилиши

КК минутига 15 мл дан кўп бўлган пациентлар учун Бравадин® препаратининг тавсия этилган бошланғич дозаси суткада 10 мг (5 мг ли 1 таблеткадан суткада 2 марта) ни ташкил этади ("Фармакокинетикаси" бўлимига қаранг). Даволашнинг 3-4 ҳафтасидан кейин терапевтик самарадан келиб чиққан ҳолда, Бравадин® препаратининг дозаси суткада 15 мг гача (7,5 мг ли 1 таблеткадан суткада 2 марта) оширилиши мумкин.

Бравадин® препаратини КК минутига 15 мл дан кам бўлган пациентларда қўллаш бўйича клиник маълумотларнинг етишмаслиги туфайли, препарат эҳтиёткорлик билан қўлланиши керак.

Жигар функциясининг бузилиши

Жигар етишмовчилигининг энгил шакли (Чайлд-Пью шкаласи бўйича 7 баллдан паст) бўлган пациентларда дозалашнинг одатий тартиби тавсия этилади.

Ўртача жигар етишмовчилиги (Чайлд-Пью шкаласи бўйича 7-9 балл) бўлган пациентларда Бравадин® препаратини қўллашда эҳтиёткорликка риоя қилиш керак.

Оғир жигар етишмовчилиги (Чайлд-Пью шкаласи бўйича 9 баллдан кўп) бўлган пациентларда Бравадин® препаратини қўллаш мумкин эмас, чунки Бравадин® препаратини бундай пациентларда қўллаш ўрганилмаган (қон плазмасида препарат концентрациясининг аҳамиятли ошиши кутилиши мумкин) ("Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар" ва "Фармакокинетикаси" бўлимларига қаранг).

Ножўя таъсирлари

Ивабрадинни қўллаш деярли 45000 пациентлар иштирокидаги клиник тадқиқотларда ўрганилган. Ивабрадиннинг энг кўп учрайдиган ножўя самаралари – ёруғликни қабул қилиш (фосфенлар) ва брадикардия дозага боғлиқ табиатга эга бўлган ва препаратнинг таъсир механизми билан боғлиқ бўлган.

Ножўя реакциялар рўйхати.

Клиник тадқиқотларда аниқланган ножўя реакциялар тез-тезлиги куйидаги тартибда келтирилган: жуда тез-тез ($\geq 1/10$); тез-тез ($\geq 1/100$; $< 1/10$); тез-тез эмас ($\geq 1/1000$; $<$

1/100); кам ҳолларда ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); жуда кам ҳолларда ($< 1/10000$); учраш-тезлиги номаълум (мавжуд маълумотлар асосида тезлигини аниқлашнинг иложи йўқ).

Нерв тизими томонидан бузилишлар:

тез-тез: бош оғриғи, айниқса даволашнинг биринчи ойда, эҳтимол брадикардия билан боғлиқ бўлган бош айланиши;

тез-тез эмас: эҳтимол брадикардия билан боғлиқ бўлган хушдан кетиш.

Кўриш аъзоси томонидан бузилишлар:

жуда тез-тез: ёруғлик қабул қилишнинг ўзгариши (фосфенлар) 14,5% пациентларда кузатилган ва кўриш майдонининг чегараланган соҳасида ёрқинликнинг ўткинчи ўзгариши сифатида таърифланган. Одатда, бундай ҳолатлар ёруғлик жадаллигининг кескин ўзгариши туфайли келиб чиққан. Шунингдек ореол кўринишига эга фосфенлар юзага келиши, кўрилаётган тасвирнинг алоҳида қисмларга парчаланиб кетиши (строббоскопик ва калейдоскопик самаралар), ёрқин рангли чакнашлар ёки жуда кўп тасвирлар (кўз тўр пардасининг персистенцияси) кўринишида намоён бўлиши мумкин. Асосан, фотопсия даволашнинг илк икки ойда пайдо бўлган, лекин кейинчалик такроран юзага чиқиши ҳам мумкин. Фотопсиянинг яққоллиги, одатда, кучсиз ёки ўртача бўлган. Фотопсиянинг пайдо бўлиши даволашни давом эттириш оқибатида (77,5% ҳолатларда) ёки унинг яқунланиши натижасида тўхтаган. Пациентларнинг 1% дан камида фотопсия уларнинг ҳаёт тарзи ўзгариши ёки даволашдан бош тортишга сабаб бўлган.

тез-тез: кўришнинг ноаниқлиги.

тез-тез эмас: диплопия, кўришнинг бузилиши.

Эшитиш аъзоси томонидан бузилишлар ва лабиринт бузилишлари:

тез-тез эмас: вертиго.

Юрак томонидан бузилишлар:

тез-тез: даволашнинг айниқса илк 2-3 ойда пациентларнинг 3,3% ида брадикардия, пациентларнинг $> 0,5\%$ да ЮҚС минутага 40 зарбдан кўп бўлмаган яққол брадикардия ривожланган, I даражали АВ блокада (ЭКГ да PQ оралиқнинг узайиши), юрак қоринчаси экстрасистолияси, АВнинг назоратга олинмайдиган ўзгариши, юрак бўлмачалари фибрилляцияси плацебо қабул қилган пациентларнинг 3,8% га нисбатан ивабрадин қабул қилган пациентларнинг 5,3% ида кузатилган. 3 ойдан кам бўлмаган бирлашган клиник тадқиқотлар таҳлилига асосан юрак бўлмачалари фибрилляциясининг пайдо бўлиши назоратга олинган гуруҳлардаги пациентларнинг 4,08% ига нисбатан ивабрадин қабул қилган пациентларнинг 4,85% ида кузатилган.

тез-тез эмас: юрак уришини ҳис этиш, юрак қоринчалари устки экстрасистолияси;

жуда кам ҳолларда: II ва III даражали АВ блокада, синус тугуни кучсизлиги синдроми.

Қон томирлар томонидан бузилишлар:

тез-тез: эҳтимол, брадикардия билан боғлиқ бўлган АВнинг яққол пасайиши.

Нафас тизими, кўкрак қафаси ва тўш оралиғи аъзолари томонидан бузилишлар:

тез-тез эмас: ҳансираш.

Меъда-ичак йўллари томонидан бузилишлар:

тез-тез эмас: кўнгил айланиши, қабзият, диарея, қорин оғриғи.

Тери ва тери ости тўқималари томонидан бузилишлар:

тез-тез эмас: тери тошмаси, ангионевротик шиш,;

кам ҳолларда: эритема, тери қичишиши, эшакеми.

Скелет-мушак ва боғловчи тўқима томонидан бузилишлар:

тез-тез эмас: мушак спазмлари.

Умумий бузилишлар ва юбориш жойидаги бузилишлар:

тез-тез эмас: астения, эҳтимол брадикардия билан боғлиқ бўлган кучли толиқиш;

кам ҳолларда: эҳтимол брадикардия билан боғлиқ бўлган лоҳаслик.

Лаборатория ва ускунавий маълумотлар:

тез-тез эмас: гиперурикемия, эозинофилия, қон плазмасида креатинин концентрациясининг ошиши, ЭКГ да QT оралиғининг узайиши.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

- Ивабрадинга ёки препаратнинг ҳар қандай ёрдамчи компонентларидан бирига юқори сезувчанлик.
- ЮҚС тинч ҳолатда минутига 70 зарбдан кам (даволашни бошлашдан олдин).
- кардиоген шок.
- ўткир миокард инфаркти.
- оғир артериал гипотензия (систолик артериал босим (АБ) 90 мм сим. уст. паст ва диастолик АБ 50 мм сим. уст. паст).
- оғир жигар етишмовчилиги (Чайлд-Пью шкаласи бўйича 9 баллдан юқори).
- синус тугунининг кучсизлиги синдроми.
- синоаортал блокада.
- барқарор бўлмаган ёки ўткир юрак етишмовчилиги.
- электрокардиостимуляторга қарамлилик (юрак ритми фақат электрокардиостимулятор томонидан таъминланувчи ҳолатлар).
- нотурғун стенокардия.
- II ва III даражали атриовентрикуляр блокада (AV).
- Азоллар гуруҳига мансуб замбуруғларга қарши воситалар (кетоконазол, итраконазол), макролидлар гуруҳи антибиотиклари (ичга қабул қилиш учун кларитромицин, эритромицин, джазомицин, телитромицин), ОИТВ-протеазаси ингибиторлари (нелфинавир, ритонавир) каби цитохром P450 3A4 тизими изоферментларининг кучли ингибиторлари ва нафазодон билан бир вақтда қўллаш.
- СУР3A4 изоферментининг ўртача ингибиторлари ҳисобланган, ЮҚСни камайтириш қобилиятига эга бўлган верапамил ёки дилтиазем билан бир вақтда қўллаш ("Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсирлашиши" бўлимига қаранг).
- ҳомиладорлик, эмизиш даври ва контрацепциянинг ишончли чораларини қўлламайдиган репродуктив ёшдаги аёлларда қўллаш ("Ҳомиладорлик ва эмизиш даврида қўлланиши" бўлимига қаранг).
- 18 ёшгача бўлган шахслар (ушбу ёш гуруҳида препаратни қўллаш самарадорлиги ва хавфсизлиги ўрганилмаган).
- Лактаза танқислиги, лактозани ўзлаштиролмаслик, глюкоза-галактозани кам сўрилиши синдроми.

Эҳтиёткорлик билан:

Ўртача яққолликдаги жигар етишмовчилиги (Чайлд-Пью таснифи бўйича 1-9 балл), оғир буйрак етишмовчилиги (КК минутига 15 мл дан кам), QT оралиқнинг тугма узайганлиги ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг), QT оралиқни узайтирувчи дори воситалари (ДВ) билан бир вақтда қўллаш, грейпфрут шарбати билан бир вақтда қўллаш, яқин орада ўтказилган инсульт, кўз тўр пардасининг пигментли дегенерацияси (retinitis pigmentosa), артериал гипотензия, NYHA таснифи бўйича IV функционал синфга мансуб СЮЕ, калий тежамайдиган диуретиклар билан бир вақтда қўллашда эҳтиёткорликка риоя қилиш керак ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг).

Дориларнинг ўзаро таъсири

Фармакодинамик ўзаро таъсири

Бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди

QT интервалини узайтирувчи дори воситалари:

- QT интервалини узайтирувчи аритмияга қарши препаратлар (масалан, хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилид, амиодарон);
- Аритмияга қарши воситаларга тааллуқли бўлмаган, QT интервалини узайтирувчи дори воситалари (масалан, пимозид, зипрасидон, сертиндол, мефлохин, галофантрин, пентамидин, цизаприд, вена ичига юбориш учун эритромицин).

Ивабрадин ва QT интервалини узайтирувчи дори воситаларини бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди, чунки ЮҚС нинг камаиши QT интервалининг қўшимча узайишини чақириши

мумкин. Бир вақтда қўллаш зарурати туғилганида ЭКГ ни синчков назорати талаб этилади.

Эҳтиёткорликни талаб қилувчи бир вақтда қўлланиши

Калийни тежасамайдиган (тиазидли ва “халқали”) диуретиклар

Гипокалиемиа аритмиянинг ривожланиш хавфини ошириши мумкин. Чунки ивабрадинни қўллаш брадикардия чақириши мумкинлиги туфайли, гипокалиемиа ва брадикардиянинг қўшилиши, айниқса ҳам туғма, ҳам дори воситаларини қўллаш оқибатидаги QT интервалининг узайиши синдроми бўлган пациентларда, аритмиянинг оғир шаклини ривожланиши учун мойиллик берувчи омил ҳисобланади.

Фармакокинетик ўзаро таъсири

СҮР3А4 изоферменти

Ивабрадин жигарда фақат СҮР3А4 изоферменти иштирокида метаболизмга учрайди ва бу ферментнинг жуда кучсиз ингибитори ҳисобланади. Қон плазмасида СҮР3А4 изоферментининг бошқа субстратларининг (кучли, ўртача ва кучсиз ингибиторлари) метаболизи ва концентрациясига таъсир қилмайди. СҮР3А4 изоферментининг ингибиторлари ва индукторлари ивабрадин билан ўзаро таъсирга киришишлари ва унинг метаболизи ва фармакокинетик хусусиятларига клиник аҳамиятли таъсир кўрсатиши мумкин. СҮР3А4 изоферментининг ингибиторлари қон плазмасида ивабрадиннинг концентрациясини оширади, СҮР3А4 изоферментининг индукторлари эса пасайтиради. Қон плазмасида ивабрадиннинг концентрациясини ошиши, оғир брадикардия ривожланиш хавфини чақириши мумкин (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

Бир вақтда қўллаш мумкин эмас

СҮР3А4 изоферментининг азоллар гуруҳига мансуб замбуруғларга қарши воситалари (кетоконазол, итраконазол), макролидлар гуруҳи антибиотиклари (ичга қабул қилиш учун кларитромицин, эритромицин, джазомицин, телитромицин), ОИТВ-протеаза ингибиторлари (нелфинавир, ритонавир) каби кучли ингибиторлари ва нефазодон билан бир вақтда қўллаш мумкин эмас (“Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар” бўлимига қаранг). СҮР3А4 изоферментининг кучли ингибиторлари - кетоконазол (200 мг суткада бир марта) ёки джазомицин (1 г суткада бир марта) қон плазмасида ивабрадиннинг ўртача концентрациясини 7-8 марта оширади.

СҮР3А4 изоферментининг ўртача ингибиторлари

Ивабрадин ва дилтиаземни ёки верапамилни (юрак ритмини камайтирувчи дори воситалари) соғлом одамлар ва пациентларда бир вақтда қўллаш, АУС ни 2-3 марта ошиши ва ЮҚСнинг минутага қўшимча 5 зарбга камайиши билан бирга кечган. Бундай қўллаш мумкин эмас (“Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар” бўлимига қаранг).

Бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди

Грейпфрут шарбати

Грейпфрут шарбати билан бир вақтда қўлланганда ивабрадиннинг қон плазмасидаги концентрациясини икки марта ошиши аниқланган. Ивабрадинни қўллаш вақтида грейпфрут шарбатини истеъмол қилиш тавсия этилмайди.

Эҳтиёткорликни талаб этувчи бир вақтда қўллаш

СҮР3А4 изоферментининг ўртача ингибиторлари

Ивабрадинни СҮР3А4 изоферментининг бошқа ўртача ингибиторлари (масалан, флуконазол) билан, агар ЮҚС тинч ҳолатда минутага 60 зарбдан кўпроқни ташкил қилса, бир вақтда қўллаш мумкин. Ивабрадиннинг тавсия этиладиган бошланғич дозаси суткада 2 марта 2,5 мг ни ташкил этади.

ЮҚС назорати зарур.

СҮР3А4 изоферментининг индукторлари

СҮР3А4 изоферментининг индукторлари (масалан, рифампицин, барбитуратлар, фенитоин ва тешик далачай сақловчи дори воситалари) ивабрадиннинг қон плазмасидаги концентрациясини ва унинг фаоллигини пасайтириши ҳамда ивабрадиннинг юқорироқ дозасини танлашни талаб қилиши мумкин. Ивабрадинни 10 мг дозада суткада 2 марта ва

тешик далачой сақловчи дори воситаларини бир вақтда қўллаш, ивабрадиннинг АУС ни 2 марта пасайтиради. Тешик далачой сақловчи препаратлар ва ивабрадинни бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди.

Бошқа дори виталари билан бир вақтда қўллаш

Протон помпасининг ингибиторлари (омепразол, лансопризол), фосфодиэстераза-5 ингибиторлари (силденафил), ГМК-КоА редуктаза ингибиторлари (симвастатин), “секин” кальций каналлари блокаторлари (СККБ) (амлодипин, лацидипин), дигоксин ва варфарин билан бир вақтда қўлланганда, ивабрадиннинг фармакокинетикаси ва фармакодинамикасига клиник аҳамиятли таъсири бўлмаган.

Ивабрадин симвастатин, амлодипин, лацидипиннинг фармакокинетикасига ва дигоксин, варфариннинг фармакокинетикаси ва фармакодинамикасига ва ацетилсалицил кислотасининг фармакодинамикасига клиник аҳамиятли таъсир кўрсатмайди.

Ивабрадин ва ААФ ингибиторлари, АРА II, бета-адреноблокаторлар, диуретиклар, альдостерон антагонистлари, қисқа ва давомли таъсир қилувчи нитратлар, ГМГ-КоА редуктаза ингибиторлари, фибратлар, протон помпасининг ингибиторлари, ичга қабул қилиш учун гипогликемик воситалар, ацетилсалицил кислотаси ва бошқа антиагрегант воситаларни бир вақтда қўллаш ўтказилаётган даволашнинг хавфсизлик профилини ўзгариши билан кечмаган.

Махсус кўрсатмалар

Симптоматик турғун стенокардияси бўлган пациентларда клиник натижаларга нисбатан ижобий самаранинг етарли бўлмаслиги

Ивабрадин турғун стенокардияда фақат симптоматик даволаш сифатида қўлланилади, чунки ивабрадин стенокардияси бўлган пациентларда юрак-қон томир асоратларининг (масалан, миокард инфаркти ёки юрак-қон томир асоратлари оқибатидаги ўлим) пайдо бўлиш тез-тезлигига ижобий таъсир кўрсатмайди.

Юрак қисқаришлар сонини назорати

Сутка давомида ЮҚСнинг аҳамиятли ўзгарувчанлигини инобатга олган ҳолда, ивабрадин билан даволашни бошлашдан аввал ёки препаратни қабул қилаётган пациентда ивабрадин дозасини оширишдан аввал ЮҚСни тинч ҳолатда қуйидаги усуллардан бири бўйича баҳолаш лозим: тинч ҳолатда ЮҚСни серияли ўлчаш, тинч ҳолатда ЭКГ ни ўтказиш ёки ЭКГ ни амбулатория шароитида мониторинг қилиш. Бундай баҳолаш ЮҚСни камайган пациентларда ҳам (айниқса, агар ЮҚС минутига 50 зарбдан кам бўлса) ёки ивабрадин дозаси каматирилгандан кейин амалга оширилиши керак.

Юрак ритмининг бузилиши

Ивабрадин аритмияни даволашда ёки уни олдини олиш учун самарадор эмас. Ивабрадин самарадорлиги тахиаритмия (масалан, юрак қоринчаси ёки қоринча устки тахиаритмия) ривожланиши натижасида пасаяди. Ивабрадинни бўлмачалар фибрилляцияси (милтиловчи аритмия) ёки синус тугунининг фаолиятига таъсир қилувчи бошқа аритмиялари бўлган пациентларда қўллаш тавсия этилмайди.

Ивабрадинни қабул қилаётган пациентларда юрак бўлмачалари фибрилляциясининг ривожланиш хавфи юқори бўлади. Бўлмачалар фибрилляцияси кўпроқ ивабрадинни амлодипин ёки I синф аритмияга қарши препаратлари билан бир вақтда қабул қилаётган пациентлар орасида учрайди.

Ивабрадин билан даволаш вақтида бўлмачалар фибрилляциясини (пароксизмал ёки доимий) аниқлаш бўйича пациентларнинг клиник кузатувчини амалга ошириш керак. Клиник кўрсатмалар бўлганда (масалан, стенокардия кечиши ёмонлашганда, юрак уришини ҳис қилиш юзага келганда, юрак ритмининг мунтазам бўлмаслиги), ушбу назоратга ЭКГ назоратини қўшиш лозим. Пациентлар юрак бўлмачалари фибрилляцияси белгилари ва субъектив симптомлари ва бундай симптомлар пайдо бўлганда, шифокорга мурожаат этишлари зарурлиги ҳақида хабардор этилишлари керак.

Агар ивабрадин билан даволаш вақтида пациентда юрак бўлмачалари фибрилляцияси пайдо бўлса, қатъий равишда ивабардинни кейинги қўллашдан қўтилиётган фойданинг эҳтимолий хавфга нисбатини кўриб чиқиш керак.

СЮЕ ва юрак бўлмачалари ички ўтказувчанлигининг бузилиши (Гисс тугунининг чап ёки ўнг оёқлари блокадаси) ва қоринчалар диссинхронияси бўлган пациентлар қатъий равишда шифокор назорати остида бўлишлари керак.

Брадикардияси бўлган пациентларда қўллаш

Бравадин® препаратини даволаш бошлашгунга қадар тинч ҳолатда ЮҚС минутига 70 зарбдан кам бўлган пациентларда қўллаш мумкин эмас.

Агар Бравадин® препаратни қўлланганда ЮҚС тинч ҳолатда минутига 50 зарбдан камга камайса ёки пациентда брадикардия билан боғлиқ бўлган симптомлар (бош айланиши, кучли толиқиш ёки АБ нинг яққол пасайиши) аниқланса, препаратнинг дозасини камайтириш керак.

Агар Бравадин® препаратининг дозаси пасайтирилганда ЮҚС минутига 50 зарбдан камлигича қолса ёки брадикардия билан боғлиқ бўлган симптомлар сақланса, Бравадин® препарати билан даволашни тўхтатиш керак.

Антиангинал даволаш таркибида мажмуавий қўллаш

Пульсни камайтирувчи СККБ (верапамил, дилтиазем) билан Бравадин® препаратини бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди. Нитратлар ёки СККБ, дигидропиридин ҳосилалари (амлодипин) билан бир вақтда қўлланганда, ўтказилаётган даволаш хавфсизлик профилининг ўзгариши аниқланмаган. СККБ, дигидропиридин ҳосилалари билан бир вақтда қўллаш ивабрадиннинг самарадорлигини ошириши аниқланмаган.

Сурункали юрак етишмовчилиги

Бравадин® препаратини қўллаш имконияти фақат барқарор кечувчи СЮЕ бўлган пациентларда кўрилади. NYHA таснифи бўйича IV функционал синфи СЮЕ бўлган пациентларда Бравадин препарати қўлланганда, ушбу гуруҳ пациентларда қўллаш бўйича маълумотларнинг миқдори чекланганлиги туфайли, эҳтиёткорликка риоя қилиш керак.

Инсульт

Инсультни ўтказилгандан кейин дарҳол Бравадин® препаратини қўллаш, бу даврда самарадорлик ва хавфсизлик бўйича маълумотлар бўлмаганлиги туфайли, тавсия этилмайди.

Кўриш фаолиятлари

Бравадин® препарати кўзнинг тўр пардаси фаолиятига таъсир қилади. Ҳозирги вақтда кўзнинг тўр пардасига токсик таъсири аниқланган эмас, лекин узоқ муддат қўлланганда (1 йилдан кўп) Бравадин® препаратини кўз тўр пардасига таъсири ҳозирги вақтда номаълум. Бу йўриқномада таърифланмаган кўришнинг ҳар қандай бузилишларида, Бравадин® препаратини қўллашни тўхтатиш керак. Тўр парданинг пигментли дегенерацияси бўлган пациентларда Бравадин® препаратини қўллашда эҳтиёткорликка риоя қилиш керак.

Артериал гипотензия

Артериал гипотензияси бўлган пациентларда Бравадин® препаратини эҳтиёткорлик билан қўллаш керак (клиник маълумотларнинг миқдори етарли эмас).

Оғир артериал гипотензияси (систолик АБ 90 мм сим. уст. паст ва диастолик АБ 50 мм сим. уст. паст) бўлган пациентларда Бравадин® препаратини қўллаш мумкин эмас.

Юрак бўлмачалари фибрилляцияси (милтиловчи аритмия) - юрак ритмининг бузилиши

Фармакологик кардиоверсия вақтида синус ритми тикланганда Бравадин® препаратини қўллаш натижасида оғир брадикардиянинг ривожланиш хавфининг ошиши исботланмаган. Шунга қарамай, етарли маълумотлар бўлмаганлиги туфайли, режали электрик кардиоверсияни кечиктириш мумкин бўлганда, Бравадин® препаратини қўллашни, уни ўтказишдан 24 соат олдин тўхтатиш керак.

QT интервалининг тугма узайиши синдроми бўлган пациентларда ёки QT интервални узайтирувчи ДВ ни қабул қилаётган пациентларда қўлланиши

Бравадин® препарати QT интервалнинг туғма узайиши синдроми бўлган пациентларда, шунингдек QT интервални узайтирувчи дорт воситаларини қабул қилаётган пациентларда қўлланилмайди. Бир вақтда қўллаш зарурати туғилганда, ЭКГ ни қатъий назорат қилиш талаб этилади.

Бравадин® препаратини қўллаш оқибатидаги ЮҚСнинг пасайиши QT интервалнинг узайишини ёмонлаштириши ва аритмиянинг оғир шакли, хусусан, “пируэт” турли полиморф қоринчалар тахикардиясини ривожланишини кўзғатиши мумкин.

Гипотензив даволашни ўзгартириш талаб қилинган артериал гипертензияси бўлган пациентлар

Клиник тадқиқотда АБ нинг ошиш ҳоллари плацебо гуруҳи (6,1%) га нисбатан, ивабрадин қабул қилган пациентлар гуруҳида (7,1%) кўпроқ учраган.

Бундай ҳолатлар, айниқса, кўпроқ бевосита гипотензив даволаш ўзгартирилганидан кейин учраб, вақтинчалик табиатга эга бўлган ва ивабрадин билан даволаш самарадорлигига таъсир қилмаган. Бравадин® препаратини қабул қилаётган, СЮЕ бўлган пациентларда гипотензив даволашни ўзгартиришда, маълум вақт оралиқларида АБ ни назорат қилиб туриш керак.

Ўртача жигар етишмовчилиги

Ўртача жигар етишмовчилиги (Чайлд-Пью шкаласи бўйича 7-9 балл) бўлган пациентларда Бравадин® препарати қўлланилганида, эҳтиёткорликка риоя қилиш керак.

Оғир буйрак етишмовчилиги

Оғир буйрак етишмовчилиги (КК минутига 15 мл дан кам) бўлган пациентларда Бравадин® препарати қўлланилганида, эҳтиёткорликка риоя қилиш керак.

Ёрдамчи моддалар бўйича махсус маълумот

Бравадин® препарати лактоза сақлайди, шунинг учун лактаза танқислиги, лактозани ўзлаштиролмаслик, глюкоза-галактозанинг мальабсорбция синдроми бўлган пациентларда препаратни қўллаш мумкин эмас.

Ҳомиладорлик ва эмизиш даврида қўллаш

Ҳомиладорлик

Ҳайвонлардаги тадқиқотлар репродуктив токсиклик, эмбриотоксиклик ва тератоген таъсири мавжудлигини намойиш қилган.

Хавфсизлиги бўйича маълумотлар ҳажмининг етарли бўлмаганлиги туфайли, Бравадин® препаратини ҳомиладорликда қўллаш мумкин эмас.

Эмизиш даври

Эмизиш даврида Бравадин® препаратини қўллаш мумкин эмас.

Ивабрадиннинг кўкрак сутига ўтиши номаълум.

Бравадин® препаратини лактация даврида қўллаш зарурати туғилганида, эмизишни тўхтатиш керак.

Автотранспорт ва бошқа техник мосламаларни бошқариш қобилиятига таъсири

Соғлом одамлар иштирокидаги Ивабрадинни автомобилни бошқариш қобилиятига эҳтимолий таъсирини баҳолаш мақсадида тадқиқотлар ўтказилган, унинг натижаларига кўра, автомобилни бошқариш қобилияти ўзгармаган. Лекин постмаркетинг даврида, кўришнинг бузилиши билан боғлиқ бўлган симптомлар оқибатида автотранспортни бошқариш қобилиятининг ёмонлашиш ҳолатлари ҳақида хабарлар берилган.

Бравадин® препарати ёруғлик қабул қилишнинг вақтинчалик ўзгаришини чақириши мумкин (асосан фотопсия кўринишида), бу айниқса тунги вақтда ёруғлик жадаллигининг кескин ўзгаришида автотранспортни ёки бошқа механизмларни бошқаришда эътиборга олиниши керак.

Дозанинг ошириб юборилиши

Симптомлари: Бравадин® препаратининг дозасини ошириб юбориш оғир ва давомли брадикардияга олиб келиши мумкин.

Даволаш: оғир брадикардияни даволаш симптоматик равишда ва стационарнинг ихтисослаштирилган бўлимлари шароитида ўтказилиши керак. Брадикардия гемодинамика кўрсаткичларининг бузилиши билан биргаликда кечган ҳолатда, бета-адреномиметикларни (изопреналин) қўллаш керак. Зарурат бўлганда – электрокардиостимулятор қўйилади.

Чиқарилиш шакли

5 мг, 7,5 мг дан плёнка қобик билан қопланган таблеткалар.

14 таблеткадан ОПА/Ал/ПВХ фольгали ва алюминий фольгали блистерда.

1, 2, 4, 7 ёки 8 блистердан тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга картон кутига жойланади.

Сақлаш шароити

30°C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин.

Болалар ололмайдиган жойда сақлансин!

Яроқлилиқ муддати

3 йил.

Яроқлилиқ муддати ўтганидан сўнг қўлланилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар (таклифлар) ни қабул қилувчи ташкилот номи ва манзили

“КРКА, д.д., Ново место” Ўзбекистон Республикасидаги ваколатхонаси

100015, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш., Афросиёб кўч., 14.

Тел.: +99871 150 28 28, +99871 150 29 29.

Телефакс: +99871 150 10 44.