

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом Председателя РГУ «Комитет  
медицинского и фармацевтического  
контроля Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «9» декабря 2021 г.  
№ N045718, N045710

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Оксалиплатин медак, концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 мг/мл, 10 мл, 20 мл

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

### 2.1 Общее описание

Оксалиплатин

### 2.2 Качественный и количественный состав

1 мл концентрата содержит

*активное вещество* – оксалиплатин 5 мг

1 флакон с 10 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 50 мг оксалиплатина

1 флакон с 20 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 100 мг оксалиплатина

Полный состав вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Прозрачный бесцветный раствор.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1 Показания к применению

рак ободочной кишки III стадии после полной резекции первичной опухоли (адьювантная терапия в комбинации с 5-фторурацилом и фолиновой кислотой);

метастатический рак ободочной и прямой кишки (паллиативная терапия в комбинации с 5-фторурацилом и фолиновой кислотой)

### 4.2 Режим дозирования и способ применения

*Режимы дозирования*

ПРИМЕНЯЕТСЯ ТОЛЬКО У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Рекомендуемая доза Оксалиплатина медак для адъювантной терапии рака ободочной кишки: внутривенно по 85 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 2 недели 12 курсов (6 месяцев).

Рекомендуемая доза Оксалиплатина медак для лечения метастатического рака ободочной и прямой кишки: по 85 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела 1 раз в 2 недели до прогрессирования заболевания или до развития неприемлемой токсичности.

Дозу Оксалиплатина медак следует корректировать в зависимости от переносимости лечения (см. раздел 4.4).

**Инфузия Оксалиплатина медак должна всегда предшествовать введению фторпиримидинов (в частности, 5-фторурацила).**

Оксалиплатин медак вводится в виде внутривенной инфузии в течение 2 – 6 часов после разведения в 250 – 500 мл 5% раствора глюкозы в концентрации 0.2 мг/мл – 0.7 мг/мл. 0.7 мг/мл – это максимальная концентрация оксалиплатина в инфузионном растворе для введения в дозе 85 мг/м<sup>2</sup>.

Оксалиплатин медак применяется в основном в комбинированных режимах терапии, основанных на длительной инфузии 5-фторурацила. Для режимов химиотерапии, проводимых каждые две недели, 5-фторурацил водится как комбинация болюсного введения и длительной инфузии.

*Особые группы пациентов*

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Оксалиплатин медак не следует вводить пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (см. разделы 4.3 и 5.2).

У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести терапия Оксалиплатином медак может быть начата с рекомендуемой дозы 85 мг/м<sup>2</sup> (см. разделы 4.4 и 5.2).

*Пациенты с нарушениями функции печени*

В исследовании фазы I, включающем пациентов с нарушениями функции печени различной степени тяжести, частота и тяжесть нарушений со стороны печени и желчевыводящих путей, по-видимому, были связаны с прогрессированием основного заболевания и показателями функциональной активности печени в начале заболевания. Во время клинических исследований специальной корректировки дозы оксалиплатина для пациентов с нарушениями функции печени не проводилось.

*Пожилые пациенты*

Токсичность оксалиплатина, применяемого в монотерапии или в комбинации с фторурацилом у пациентов старше 65 лет, не увеличивается. Коррекции дозирования Оксалиплатина медак у пациентов пожилого возраста не требуется.

*Применение у детей*

Показания для применения оксалиплатина в детском возрасте отсутствуют. Эффективность оксалиплатина при применении в монотерапии у детей и подростков с солидными опухолями не установлена.

**Способ введения**

Оксалиплатин медак вводится путем внутривенной инфузии.

Введение Оксалиплатина медак не требует проведения регидратации.

Перед введением Оксалиплатин медак необходимо развести в 5% растворе глюкозы до концентрации не менее 0.2 мг/мл. Раствор Оксалиплатина медак вводится через

---

spc- (KZ Russian) Oxaliplatin medac, concentrate for solution for infusion 5 mg/ml, 10 ml or 20 ml

National version: 12/2021

центральный венозный катетер или в периферическую вену в течение 2 – 6 часов. Инфузионное введение Оксалиплатина медак всегда должно предшествовать введению 5-фторурацила.

В случае экстравазации, введение Оксалиплатина медак должно быть немедленно остановлено.

*Меры предосторожности перед разведением и введением лекарственного средства*

**Оксалиплатин медак перед введением необходимо развести.** Для разведения Оксалиплатина медак необходимо использовать только 5% раствор глюкозы.

После разведения в 5% растворе глюкозы Оксалиплатин медак химически и физически стабилен в течение 48 часов при температуре +2 °С – +8 °С и в течение 6 часов при температуре +25 °С.

Если препарат не использован незамедлительно, медицинский сотрудник несет ответственность за условия и длительность хранения, которое обычно не должно превышать 24 часа при хранении при температуре 2 – 8 °С, если только разведение не было проведено в стандартных асептических условиях. С микробиологической точки зрения разведенный препарат должен быть использован незамедлительно.

Рекомендации по разведению препарата перед введением представлены в разделе 6.6.

#### 4.3 Противопоказания

повышенная чувствительность к оксалиплатину или другим компонентам препарата, перечисленных в разделе 6.1

миелосупрессия (исходный уровень нейтрофилов менее  $2 \times 10^9/\text{л}$  и/или тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ ) до начала первого курса лечения

периферическая сенсорная нейропатия с функциональными нарушениями до начала первого курса лечения

тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин)

грудное вскармливание

детский и подростковый возраст до 18 лет

#### 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Лечение Оксалиплатином медак следует проводить только в специализированных онкологических отделениях и под наблюдением онколога, имеющего опыт лечения цитостатическими препаратами.

*Нарушения функции почек*

Пациенты с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести должны находиться под тщательным наблюдением с целью выявления побочных реакций и корректировки дозы в соответствии с проявлениями токсичности (см. разделы 5.2).

*Реакции гиперчувствительности*

Необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациентов при наличии аллергических реакций на другие соединения платины в анамнезе. В случае развития анафилактической реакции на Оксалиплатин медак, инфузию препарата следует немедленно остановить и назначить соответствующее симптоматическое лечение. В случае развития аллергических реакций дальнейшее применение Оксалиплатина медак противопоказано. Имеются сообщения о случаях перекрестных реакций гиперчувствительности, в том числе летальных, на все соединения платины.

В случае экстравазации инфузию Оксалиплатина медак следует немедленно прекратить и начать местное симптоматическое лечение.

#### *Неврологические симптомы*

Необходимо тщательное наблюдение в отношении развития нейротоксичности, особенно при одновременном применении Оксалиплатина медак с другими нейротоксичными лекарственными препаратами. Перед началом каждого курса терапии Оксалиплатином медак следует проводить неврологическое обследование на предмет выявления признаков нейротоксичности.

Пациентам, у которых в ходе инфузии или в течение нескольких часов после 2-часовой инфузии развивается острая гортанно-глоточная дизестезия (см. раздел 4.8), последующие введения Оксалиплатина медак следует проводить в виде 6-часовой инфузии.

#### *Периферическая нейропатия*

При развитии неврологической симптоматики (парестезия, дизестезия) нижеследующие рекомендации по коррекции дозы Оксалиплатина медак зависят от длительности и тяжести неврологических симптомов:

при симптомах, которые беспокоят пациентов, длительностью более 7 дней последующая доза Оксалиплатина медак должна быть снижена с 85 мг/м<sup>2</sup> до 65 мг/м<sup>2</sup> при терапии метастатического рака ободочной и прямой кишки и до 75 мг/м<sup>2</sup> при адьювантной терапии рака ободочной кишки;

при парестезии без функциональных нарушений, сохраняющейся до начала следующего курса, последующая доза Оксалиплатина медак должна быть снижена с 85 мг/м<sup>2</sup> до 65 мг/м<sup>2</sup> при терапии метастатического рака ободочной и прямой кишки и до 75 мг/м<sup>2</sup> при адьювантной терапии рака ободочной кишки;

при сохранении парестезии с функциональными нарушениями к началу следующего курса химиотерапия Оксалиплатином медак должна быть прекращена;

при уменьшении выраженности симптомов нейротоксичности на фоне отмены Оксалиплатина медак можно рассмотреть вопрос о возобновлении лечения.

Пациентов следует проинформировать о возможности развития устойчивых симптомов периферической сенсорной нейропатии после окончания курса лечения. Локализованные умеренные парестезии с функциональными нарушениями могут сохраняться до 3 лет после окончания лечения по схеме адьювантного применения препарата.

#### *Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ)*

Имеются сообщения о развитии синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии у отдельных пациентов, которые получали оксалиплатин в составе комбинированной химиотерапии. СЗОЛ является редким, быстро развивающимся, обратимым неврологическим состоянием, может сопровождаться судорогами, повышением артериального давления, головной болью, спутанностью сознания, слепотой и другими зрительными и неврологическими расстройствами (см. раздел 4.8). Диагноз СЗОЛ подтверждается методами лучевой диагностики головного мозга, преимущественно МРТ (магнитно-резонансной томографией).

#### *Тошнота, рвота, диарея и дегидратация и гематологические изменения*

Желудочно-кишечная токсичность, которая проявляется тошнотой и рвотой, требует профилактического и/или лечебного назначения противорвотных препаратов (см. раздел 4.8).

Тяжелая диарея или рвота, особенно при применении оксалиплатина в комбинации с 5-фторурацилом, могут привести к дегидратации, паралитическому илеусу, непроходимости кишечника, гипокалиемии, метаболическому ацидозу и почечной недостаточности.

Имеются сообщения о случаях кишечной ишемии, в том числе с летальным исходом, развившейся при лечении оксалиплатином. При развитии кишечной ишемии лечение Оксалиплатином медак следует остановить, и принять соответствующие меры по лечению проявлений кишечной ишемии (см. раздел 4.8).

При развитии гематологической токсичности (количество нейтрофилов  $<1,5 \times 10^9/\text{л}$  или тромбоцитов  $<50 \times 10^9/\text{л}$ ) следующий курс терапии Оксалиплатином медак должен быть отложен до восстановления гематологических показателей до приемлемых значений. До начала лечения и перед каждым последующим курсом необходимо проводить общий анализ крови с определением количества лейкоцитов и тромбоцитов. Миелосупрессивные эффекты оксалиплатина могут добавляться к уже развившимся на фоне сочетанного применения других препаратов. Пациенты с тяжелой непроходящей миелосупрессией имеют высокий риск инфекционных осложнений. Имеются сообщения о развитии сепсиса, нейтропенического сепсиса и септического шока, в том числе с летальным исходом, у пациентов, получающих лечение оксалиплатином (см. раздел 4.8). При развитии подобных инфекционных осложнений лечение Оксалиплатином медак должно быть прекращено.

Пациенты должны быть проинформированы о возможности развития диареи/рвоты, мукозита/стоматита и нейтропении после введения оксалиплатина и 5-фторурацила, чтобы они смогли незамедлительно проинформировать своего лечащего врача для проведения соответствующих лечебных мер.

При развитии мукозита/стоматита с нейтропенией или без нее, следующее введение Оксалиплатина медак следует отложить до полного разрешения или уменьшения выраженности мукозита/стоматита до 1-й степени и ниже и/или повышения количества нейтрофилов  $\geq 1.5 \times 10^9/\text{л}$ . При лечении Оксалиплатином медак в сочетании с 5-фторурацилом (с или без фолиновой кислоты), необходима соответствующая коррекция дозы 5-фторурацила при развитии токсичности, связанной с введением 5-фторурацила.

При развитии диареи 4-ой степени тяжести по ВОЗ, нейтропении 3-4 степени (нейтрофилы  $< 1.0 \times 10^9/\text{л}$ ), фебрильной нейтропении (лихорадка неизвестной этиологии без клинического или микробиологического подтверждения инфекции с абсолютным уровнем нейтрофилов  $< 1.0 \times 10^9/\text{л}$ , температурой  $> 38.3^\circ\text{C}$  или с устойчивой температурой  $> 38^\circ\text{C}$  в течение более 1 часа), или тромбоцитопении 3-4 степени (количество тромбоцитов  $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ), дозу Оксалиплатина медак необходимо снизить с 85 до 65 мг/м<sup>2</sup> (при метастатическом раке) или до 75 мг/м<sup>2</sup> (при адьювантной терапии), дополнительно к коррекции дозы 5-фторурацила, если это необходимо.

#### *Нарушения со стороны легких*

При развитии необъяснимых другими причинами непродуктивного кашля, диспноэ, хрипов или выявлении легочных инфильтратов при рентгенологическом исследовании, лечение Оксалиплатином медак следует приостановить до исключения наличия интерстициального пневмонита (см. раздел 4.8).

#### *Нарушения со стороны крови*

Гемолитико-уремический синдром является жизнеугрожающим побочным эффектом. Применение Оксалиплатина медак должно быть прекращено при появлении первых симптомов микроангиопатической гемолитической анемии, таких как быстрое снижение гемоглобина с сопутствующей тромбоцитопенией, повышение уровней билирубина, креатинина, азота, мочевины, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови. Развивающаяся при этом почечная недостаточность после прекращения терапии оксалиплатином может быть необратимой и потребовать проведение диализа. Имеются сообщения о развитии диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), в том числе с летальным исходом, при лечении оксалиплатином. При первых проявлениях ДВС введение Оксалиплатина медак следует прекратить, и начать соответствующие лечебные мероприятия (см. раздел 4.8).

#### *Удлинения интервала QT*

При лечении оксалиплатином возможно удлинение интервала QT (см. раздел 4.8), которое может приводить к возникновению тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт», в том числе с летальным исходом. Необходимо на регулярной основе проводить определение интервала QT до и после инфузии Оксалиплатина медак. У пациентов, в анамнезе которых имеются эпизоды удлинения интервала QT, или у пациентов с предрасполагающими факторами к удлинению интервала QT (например, при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT, при электролитных нарушениях, таких как гипокалиемия, гипокальциемия или гипомагниемия) Оксалиплатин медак следует применять с осторожностью. При удлинении интервала QT лечение Оксалиплатином медак следует прекратить (см. раздел 4.5 и 4.8).

#### *Рабдомиолиз*

Имеются сообщения о развитии рабдомиолиза при лечении оксалиплатином, в том числе с летальным исходом. В случае появления боли в мышцах и отечности в сочетании со слабостью, лихорадкой или потемнением мочи, лечение Оксалиплатином медак должно быть прекращено. Если диагноз рабдомиолиза подтвердился, то необходимо начать проведение соответствующих лечебных мероприятий. Необходимо проявлять осторожность в случаях сочетанного назначения других лекарственных средств, способных вызывать рабдомиолиз (см. раздел 4.5 и 4.8).

#### *Желудочно-кишечные язвы, желудочно-кишечные кровотечения и перфорации*

При применении оксалиплатина возможно развитие желудочно-кишечных язв и связанных с ними осложнений, таких как желудочно-кишечные кровотечения и перфорации, которые могут иметь летальный исход. В случае развития желудочно-кишечных язв необходимо прекратить лечение Оксалиплатином медак и начать проведение соответствующих лечебных мероприятий (см. раздел 4.8).

#### *Нарушения со стороны печени*

При возникновении нарушений функции печени или портальной гипертензии, не обусловленных метастазами в печень, следует рассмотреть вероятность развития гепато-сосудистых нарушений, достаточно редко вызываемых применением оксалиплатина. Оксалиплатин не следует вводить внутривенно, поскольку при таком способе введения может развиваться абдоминальное кровотечение.

#### **4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

При введении оксалиплатина в разовой дозе 85 мг/м<sup>2</sup> непосредственно перед введением 5-фторурацила не отмечалось изменения биодоступности 5-фторурацила.

Не наблюдалось значимого изменения связывания оксалиплатина с белками плазмы крови *in vitro* при одновременном применении с эритромицином, салицилатами, гранисетроном, паклитакселом и вальпроевой кислотой.

Рекомендуется соблюдать осторожность при терапии Оксалиплатином медак одновременно с другими лекарственными средствами, которые вызывают удлинение интервала QT. В случае сочетанного назначения с такими лекарственными средствами интервал QT должен тщательно контролироваться. Рекомендуется соблюдать осторожность, когда лечение Оксалиплатином медак проводят одновременно с другими лекарственными средствами, которые могут вызывать развитие рабдомиолиза (см. раздел 4.4).

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### *Фертильность*

В доклинических исследованиях отмечены генотоксические эффекты оксалиплатина.

Мужчинам, получающим лечение Оксалиплатином медак, необходимо применять надежные средства контрацепции в течение всего периода лечения и 6 месяцев после завершения терапии, а также проконсультироваться о возможности консервации спермы до начала терапии, поскольку оксалиплатин может вызвать необратимое бесплодие. Женщины должны применять надежные средства контрацепции во время применения препарата и в течение 4 месяцев после завершения терапии.

##### *Беременность*

На сегодняшний день отсутствуют доступные данные по безопасности применения оксалиплатина во время беременности. В исследованиях на животных отмечено наличие у препарата репродуктивной токсичности. Поэтому не рекомендуется применять Оксалиплатин медак во время беременности, а также женщинам детородного возраста, не использующим методы контрацепции.

Возможность применения Оксалиплатина медак при беременности можно рассматривать только после тщательной оценки потенциального риска для плода и с согласия пациентки. После прекращения лечения Оксалиплатином медак необходимо использовать надежные методы контрацепции в течение 4 месяцев для женщин и 6 месяцев для мужчин.

##### *Грудное вскармливание*

Выделение оксалиплатина с грудным молоком не изучалось. Грудное вскармливание во время терапии Оксалиплатином медак противопоказано.

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами**

Исследования влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Однако применение оксалиплатина увеличивает риск головокружения, тошноты, рвоты и проявления других неврологических симптомов, влияющих на скорость и адекватность реакции и, таким образом, снижающих способность управлять автомобилем и использовать механизмы. Нарушения зрения, в частности

spc- (KZ Russian) Oxaliplatin medac, concentrate for solution for infusion 5 mg/ml, 10 ml or 20 ml

National version: 12/2021

транзиторная потеря зрения (обратимая после прекращения терапии), могут влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Поэтому пациентов необходимо предупредить о возможном влиянии этих симптомов на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Общая характеристика нежелательных реакций

Наиболее частыми побочными эффектами, развивающимися при применении оксалиплатина в комбинации с фторурацилом /фолиновой кислотой, являются реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, рвота, мукозит), гематологические (нейтропения, тромбоцитопения) и неврологические проявления (острая и кумулятивная дозозависимая периферическая сенсорная нейропатия). В целом, эти побочные эффекты являются более частыми и тяжелыми при комбинированной терапии оксалиплатином с фторурацилом/фолиновой кислотой, по сравнению с монотерапией фторурацилом и фолиновой кислотой.

Ниже приведены побочные реакции в соответствии со следующей градацией в зависимости от частоты проявления: *очень часто* ( $\geq 1/10$ ); *часто* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); *нечасто* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); *редко* ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); *очень редко* ( $< 1/10000$ , включая отдельные сообщения), *неизвестно* (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

##### *Очень часто*

инфекции  
анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, лимфоцитопения  
аллергические реакции, возникающие, главным образом, во время инфузии, иногда с летальным исходом  
анорексия, гипергликемия, гипокалиемия, гипернатриемия  
периферическая сенсорная нейропатия, нарушения чувствительности, нарушение вкуса, головная боль  
одышка, кашель, носовое кровотечение  
тошнота, рвота, диарея, стоматит, мукозит, боли в области живота, запор  
алопеция, повреждение кожи  
боли в спине  
усталость, лихорадка, озноб (дрожь), также по причине инфекции с или без фебрильной нейтропении или, возможно, вследствие иммунологических механизмов  
астения, боль, реакции в месте введения, в том числе боль, покраснение, отечность и тромбоз в месте введения препарата  
повышение печеночных ферментов, концентрации щелочной фосфатазы, содержания билирубина и лактатдегидрогеназы; повышение массы тела (при адьювантной терапии)

##### *Часто*

аллергические реакции, такие как кожная сыпь по типу крапивницы, конъюнктивит и ринит  
анафилактические или анафилактоидные реакции, включающие бронхоспазм, ощущение боли в груди, отек Квинке, гипотензия и анафилактический шок, отсроченная гиперчувствительность (через несколько часов или дней после инфузии)



ринит, инфекции верхних дыхательных путей  
фебрильная нейтропения, нейтропенический сепсис, в том числе с летальным исходом  
дегидратация, гипокальциемия  
депрессия, бессонница  
головокружение, менингизм, неврит двигательного нерва  
конъюнктивит, нарушения зрения  
кровотечение, «приливы», тромбоз глубоких вен, повышение артериального давления  
диспепсия, гастро-эзофагальный рефлюкс, желудочно-кишечное кровотечение, ректальное кровотечение  
шелушение кожи ладоней и стоп (например, ладонно-подошвенный синдром), эритематозные высыпания, сыпь, повышенная потливость, изменения со стороны ногтей  
артралгия, боли в костях  
гематурия, дизурия, нарушения частоты мочеиспускания  
повышение уровня креатинина, снижение массы тела (при терапии метастатического рака ободочной и прямой кишки)  
падения

#### *Нечасто*

сепсис  
метаболический ацидоз  
нервозность  
ототоксичность  
илеус, кишечная непроходимость

#### *Редко*

иммунная тромбоцитопения, гемолитическая анемия  
дизартрия, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ или СЗОЭ, см. раздел 4.4.)  
транзиторное снижение остроты зрения, выпадение полей зрения, неврит зрительного нерва, переходящая потеря зрения, обратимая после прекращения лечения  
глухота  
легочный фиброз, острое интерстициальное поражение легких, иногда со смертельным исходом (см. раздел 4.4.)  
колит, включая диарею, вызванную *Clostridium difficile*, панкреатит  
диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС), включающее случаи с летальным исходом (см. раздел 4.4.)

#### *Очень редко*

синдром печеночной синусоидальной обструкции, также известный как веноокклюзионная болезнь печени, или патологические проявления, вызванные нарушениями работы печени, включающие печеночную пурпуру (пелиоз печени), узловую регенеративную гиперплазию печеночной ткани, перисинусоидальный фиброз, клинически проявляющийся портальной гипертензией и/или повышением концентрации «печеночных» трансаминаз в крови  
острый тубулярный некроз, острый интерстициальный нефрит и острая почечная недостаточность

#### *Частота неизвестна*

септический шок, в том числе с летальным исходом  
гемолитико-уремический синдром, аутоиммунная панцитопения, вторичный лейкоз  
судороги, ишемические и геморрагические нарушения мозгового кровообращения  
удлинение интервала QT, которое может привести к тяжелой желудочковой аритмии,  
включая желудочковую тахикардию типа «пируэт», в том числе с летальным исходом (см.  
раздел 4.4.)

острый коронарный синдром, в том числе инфаркт миокарда и спазм коронарных  
артерий, стенокардия у пациентов, получавших оксалиплатин в комбинации с 5-ФУ и  
бевацизумабом

ларингоспазм, пневмония и бронхопневмония, в том числе случаи с летальным  
исходом

ишемия кишечника, в том числе случаи с летальным исходом (см. раздел 4.4.),  
желудочно-кишечные язвы и перфорации, которые могут иметь летальный исход (см.  
раздел 4.4.), эзофагит

аллергический васкулит

рабдомиолиз, в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.4.)

#### Описание отдельных побочных реакций

##### Инфекции

Частота (по количеству пациентов в %)

Оксалиплатин и 5- фторурацил/фолиновая кислота 85 мг/м <sup>2</sup>	Для лечения метастатического рака		Для адъювантной терапии	
	Все степени тяжести		Все степени тяжести	
Сепсис (в том числе сепсис и нейтропенический сепсис)	1.5		1.7	

#### Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота (по количеству пациентов в %)

Оксалиплатин и 5- фторурацил/фолиновая кислота 85 мг/м <sup>2</sup> каждые 2 недели	Для лечения метастатического рака			Для адъювантной терапии		
	Все грейды	Грейд 3	Грейд 4	Все грейды	Грейд 3	Грейд 4
Анемия	82.2	3	< 1	75.6	0.7	0.1
Нейтропения	71.4	28	14	78.9	28.8	12.3
Тромбоцитопения	71.6	4	< 1	77.4	1.5	0.2
Фебрильная нейтропения	5.0	3.6	1.4	0.7	0.7	0.0

#### Нарушения со стороны иммунной системы

Частота аллергических реакций по количеству пациентов (%) по грейдам

Оксалиплатин и 5- фторурацил/фолиновая кислота 85 мг/м <sup>2</sup> каждые 2 недели	Для лечения метастатического рака			Для адъювантной терапии		
	Все грейды	Грейд 3	Грейд 4	Все грейды	Грейд 3	Грейд 4

Аллергические реакции/аллергия	9.1	1.0	< 1	10.3	2.3	0.6
--------------------------------	-----	-----	-----	------	-----	-----

### Нарушения со стороны нервной системы

Нейротоксичность является ограничивающим дозу побочным явлением. Симптомы сенсорной нейропатии, характеризующиеся дизестезией и/или парестезией конечностей (сопровождающиеся судорогами или без судорог), часто провоцируются холодом. Данные симптомы встречаются у 95% пролеченных пациентов. Продолжительность этих симптомов, которые ослабевают в перерывах между курсами, увеличивается с увеличением количества курсов терапии оксалиплатином. При возникновении боли и/или функциональных нарушений требуется коррекция дозы или отмена лечения в зависимости от длительности проявления симптомов (см. раздел 4.4).

Функциональные нарушения, выражающиеся в затруднении выполнения точных движений, являются возможными последствиями сенсорных нарушений. Риск возникновения функциональных нарушений для суммарной дозы оксалиплатина 850 мг/м<sup>2</sup> (10 курсов) составляет примерно 10 %, достигая 20 % в случае суммарной дозы оксалиплатина 1020 мг/м<sup>2</sup> (12 курсов). В большинстве случаев неврологические симптомы уменьшаются или исчезают после прекращения терапии. Через 6 месяцев после прекращения адъювантной терапии рака ободочной кишки у 87 % пациентов проявления нейротоксичности не наблюдаются или слабо выражены. Однако у 3% больных через 3 года после окончания лечения наблюдаются устойчивые локализованные парестезии умеренной интенсивности (2.3 %) или парестезии, влияющие на функциональную активность (0.5 %).

На фоне лечения оксалиплатином отмечаются острые нейросенсорные проявления (см. раздел 5.3), которые обычно возникают в течение нескольких часов после введения препарата и чаще всего провоцируются холодом. Они характеризуются преходящими парестезиями, дизестезией или гипестезией, редко (1 - 2%) острым синдромом гортанно-глоточной дизестезии, который проявляется субъективным чувством дисфагии и одышки/удушья без объективных признаков респираторного дистресс-синдрома (цианоза или гипоксии), спазмом гортани или бронхоспазмом (без стридора или свистящего дыхания). Обычно эти симптомы быстро купируются как введением антигистаминных и бронхорасширяющих средств, так и без проведения терапии. Увеличение времени инфузии при последующих циклах терапии оксалиплатином позволяет уменьшить частоту этого синдрома (см. раздел 4.4). Иногда наблюдаются такие симптомы, как спазм жевательных мышц, подергивания мышц/миоклонус, нарушение координации, нарушение походки, атаксия или расстройство равновесия, ощущение сдавливания в глотке или грудной клетке, ощущение дискомфорта, боль. Кроме того, дисфункция черепных нервов может быть связана с вышеперечисленными осложнениями, а также может развиваться отдельно в виде птоза, диплопии, афонии/дисфонии/охриплости, иногда описываемых как паралич голосовых связок, дизестезия языка или дизартрия, иногда описываемых как афазия, невралгия тройничного нерва/лицевые боли/глазная боль, снижение остроты зрения, нарушения поля зрения.

Помимо этого, во время лечения оксалиплатином сообщалось о развитии таких симптомов, как дизартрия, выпадение глубоких сухожильных рефлексов и симптом Лермитта. Имеются сообщения об отдельных случаях неврита зрительного нерва.

## Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Частота по количеству пациентов (%), по грейду

Оксалиплатин и 5-фторурацил/фолиновая кислота 85 мг/м <sup>2</sup> каждые 2 недели	Для лечения метастатического рака			Для адьювантной терапии		
	Все грейды	Грейд 3	Грейд 4	Все грейды	Грейд 3	Грейд 4
Тошнота	69.9	8	< 1	73.7	4.8	0.3
Диарея	60.8	9	2	56.3	8.3	2.5
Рвота	49.0	6	1	47.2	5.3	0.5
Мукозит,стоматит	39.9	4	< 1	42.1	2.8	0.1

При развитии желудочно-кишечной непереносимости необходимо профилактическое и лечебное назначение противорвотных средств. Тяжелая диарея/рвота могут вызвать развитие дегидратации, паралитического илеуса, кишечной непроходимости, гипокалиемии, метаболического ацидоза и нарушение функции почек, особенно при совместном назначении оксалиплатина с 5-фторурацилом (см. раздел 4.4).

### Экстравазация

Экстравазация вызывает болевые ощущения и воспаление, которые могут носить тяжелый характер и приводить к развитию осложнений, таких как некроз, особенно, если оксалиплатин вводится в периферическую вену (см. раздел 4.4).

### **Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственных средств с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственных средств. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК  
<http://www.ndda.kz>

## **4.9. Передозировка**

*Симптомы:* более выраженное проявление побочных эффектов.

*Лечение:* Антидот к оксалиплатину не известен. Рекомендуется мониторинг гематологических показателей и симптоматическая терапия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие. Платина-содержащие препараты. Оксалиплатин.

Код АТХ L01XA03

*Механизм действия*

Оксалиплатин является противоопухолевым препаратом, относящимся к новому классу производных платины, в котором атом платины образует комплекс с оксалатом и 1,2-

диаминоциклогексаном. Оксалиплатин является единственным энантиомером – цис-[оксалато(транс-л-1,2-DACH) платина].

Оксалиплатин обладает широким спектром цитотоксического действия *in vitro* и *in vivo* на различных моделях опухолей, включающих модели колоректального рака человека. Оксалиплатин также демонстрирует цитотоксическое действие *in vitro* и *in vivo против различных моделей опухолей, устойчивых к цисплатину. В комбинации с фторурацилом наблюдается синергичное цитотоксическое действие.*

Изучение механизма действия оксалиплатина подтверждает гипотезу о том, что биотрансформированные водные производные оксалиплатина, взаимодействуя с ДНК путем образования меж- и внутритяжевых мостиков, подавляют синтез ДНК, что ведет к цитотоксическому и противоопухолевому эффектам.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика отдельных активных метаболитов оксалиплатина не определялась. Фармакокинетика ультрафильтруемой платины, представляющей смесь всех несвязанных активных и неактивных видов платины, после двухчасовой инфузии оксалиплатина в дозе 130 мг/м<sup>2</sup> каждые три недели в течение 5 курсов и оксалиплатина в дозе 85 мг/м<sup>2</sup> каждые две недели в течение 3 курсов представлены в таблице:

Суммарная таблица фармакокинетических параметров платины, оцененных в форме ультрафильтруемой платины после многократных введений оксалиплатина в дозе 85 мг/м<sup>2</sup> каждые две недели и в дозе 130 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели

Доза	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-48</sub> (µg.h/ml)	AUC (µg.h/ml)	t <sub>1/2α</sub> (h)	t <sub>1/2β</sub> (h)	t <sub>1/2γ</sub> (h)	V <sub>ss</sub> (l)	CL (l/h)
<b>85 мг/м<sup>2</sup></b>								
Среднее значение	0.814	4.19	4.68	0.43	16.8	391	440	17.4
Стандартное отклонение	0.193	0.647	1.40	0.35	5.74	406	199	6.35
<b>130 мг/м<sup>2</sup></b>								
Среднее значение	1.21	8.20	11.9	0.28	16.3	273	582	10.1
Стандартное отклонение	0.10	2.40	4.60	0.06	2.90	19.0	261	3.07

Средние значения AUC<sub>0-48</sub>, и C<sub>max</sub> были определены в 3-м курсе (85 мг/м<sup>2</sup>) или 5-м курсе (130 мг/м<sup>2</sup>).

Средние значения AUC, V<sub>ss</sub>, и CL были определены в 1-м курсе.

Значения C<sub>max</sub>, AUC, AUC<sub>0-48</sub>, V<sub>ss</sub> и CL были определены методом некомпартментного анализа.

t<sub>1/2α</sub>, t<sub>1/2β</sub>, and t<sub>1/2γ</sub> были определены методом компартментного анализа (курсы 1 – 3 объединенные).

### Распределение

К концу 2-часовой инфузии 15 % введенной платины находится в крови, а остальные 85 % быстро распределяются по тканям или выводятся почками. Необратимое связывание платины с эритроцитами и компонентами плазмы приводит к тому, что период полужизни оксалиплатина, связанного с этими элементами, приближается к периоду полужизни эритроцитов и сывороточного альбумина. Не отмечено накопления ультрафильтрующейся

платины после введения оксалиплатина в дозе 85 мг/м<sup>2</sup> каждые две недели или в дозе 130 мг/м<sup>2</sup> каждые три недели, и устойчивое состояние достигается в первом цикле терапии.

#### Метаболизм

Биотрансформация *in vitro* является результатом неферментативной деградации, также отсутствуют доказательства метаболизма кольца диаминоциклогексана (DACH) с участием цитохрома P450. Оксалиплатин подвергается значительной биотрансформации в организме больных, и неизменный препарат не выявляется в ультрафильтрате плазмы крови к концу двухчасовой инфузии. В более поздний период в системном кровотоке определяются отдельные цитотоксические продукты биотрансформации, включая монохлоро-, дихлоро- и диаквопроизводные DACH-платины, наряду с некоторыми неактивными конъюгатами.

#### Выведение

Выведение оксалиплатина из организма коррелирует с клиренсом креатинина.

#### Выведение при нарушении функции почек

Общий плазменный клиренс ультрафильтрующейся платины уменьшается на 26% при легких, на 57% при умеренных и на 79% при тяжелых нарушениях функции почек по сравнению с нормальным состоянием почек. Несмотря на ограниченное количество пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, данные показатели должны быть учтены при лечении пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек и при назначении Оксалиплатина медак пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (см. разделы 4.2, 4.3 и 4.4).

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

Органами-мишенями, определенными на видах лабораторных животных (мыши, крысы, собаки и/или обезьяны) в исследованиях с однократным и многократным введением, являются костный мозг, желудочно-кишечный тракт, почки, семенники, нервную систему и сердце. В органах-мишенях животных наблюдались токсические эффекты, согласующиеся с эффектами других платиносодержащих и вызывающих повреждение ДНК цитотоксических препаратов при лечении онкологических пациентов, за исключением эффектов со стороны сердца.

Эффекты со стороны сердца наблюдались только у собак и включали электрофизиологические нарушения с фибрилляцией желудочков со смертельным исходом. Кардиотоксичность считается специфичной для собак не только потому что ее наблюдали только на собаках, но также потому, что дозы, вызывавшие кардиотоксические эффекты со смертельным исходом у собак (150 мг/м<sup>2</sup>), хорошо переносились пациентами. Результаты доклинических исследований на сенсорных нейронах крысы указывают на то, что острые нейросенсорные симптомы, связанные с применением оксалиплатина, могут быть связаны с взаимодействием с потенциалзависимыми Na<sup>+</sup> каналами.

Оксалиплатин проявлял мутагенные и кластогенные свойства в тест-системах на основе клеток млекопитающих и вызывал эмбриофетальные токсические эффекты у крыс. Оксалиплатин считается возможным канцерогеном, хотя исследования канцерогенности не проводились.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

---

spc- (KZ Russian) Oxaliplatin medac, concentrate for solution for infusion 5 mg/ml, 10 ml or 20 ml  
National version: 12/2021

## **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Вода для инъекций.

## **6.2. Несовместимость**

Оксалиплатин медак после разведения нельзя смешивать с другими лекарственными средствами в одной инфузионной емкости или инфузионной системе. Оксалиплатин медак может вводиться одновременно с фолиновой кислотой при помощи Y-образной инфузионной системы (см. раздел 6.6).

НЕЛЬЗЯ смешивать с щелочными лекарственными средствами или растворами, в частности с фторурацилом 5, фолиновой кислотой, препаратами содержащими трометамол в качестве вспомогательного вещества, и солями трометамола других лекарственных средств. Лекарственные средства и растворы щелочной природы неблагоприятно влияют на стабильность оксалиплатина (см. раздел 6.6).

НЕЛЬЗЯ разбавлять раствором натрия хлорида или любым другим раствором, содержащими ионы хлорида (включая кальция, калия или натрия хлориды).

НЕЛЬЗЯ смешивать с другими препаратами в одном флаконе или системе для инфузионного введения (см. раздел 6.6 в отношении рекомендаций по одновременному применению с фолиновой кислотой).

НЕЛЬЗЯ использовать приспособления для внутривенного введения, содержащие алюминий.

## **6.3. Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

## **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Флакон хранить в картонной пачке для защиты от света при температуре 15 – 25 °С.

Не замораживать!

После разведения химическая и физическая стабильность приготовленного раствора была продемонстрирована в течение 48 ч при +2 °С до +8 °С и в течение 6 ч при +25 °С.

Если раствор не использован сразу, время и условия хранения перед использованием являются ответственностью пользователя и обычно не превышают 24 ч при 2 °С до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

## **6.5. Форма выпуска и упаковка**

По 10 мл или 20 мл препарата помещают во флаконы из прозрачного стекла (тип I), герметично закупоренные резиновыми пробками и обжатые алюминиевыми колпачками с пластиковыми крышками типа «flip-off».

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку.

## **6.6 Особые меры предосторожности при обращении с лекарственным препаратом и уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.**

При обращении и разведении Оксалиплатина медак должны соблюдаться все меры предосторожности по обращению с цитотоксическими препаратами.

#### Инструкции по обращению

При обращении с цитотоксическими лекарственными средствами медицинские работники должны принимать все необходимые меры предосторожности для обеспечения защиты от воздействия препарата на самого работника и окружающих.

Приготовление инфузионных растворов цитотоксических препаратов должно проводиться обученным персоналом со знаниями об используемых лекарственных средствах в условиях, которые обеспечивают сохранение целостности препарата, защиту окружающей среды и, особенно, защиту персонала, работающего с лекарственным средством, в соответствии с правилами, принятыми в лечебном учреждении. Необходимо иметь отдельное место, предназначенное для этих целей. Запрещается курить, принимать пищу или пить там, где происходит приготовление инфузионных растворов цитотоксических средств. Персонал должен быть обеспечен необходимыми защитными средствами, особенно халатами с длинными рукавами, защитными масками, колпачками, очками, стерильными перчатками для однократного применения, защитными настольными пленками, контейнерами и ёмкостями для утилизации расходных материалов. Необходимо обращаться с осторожностью с биологическими отходами, такие как рвотные массы или испражнения пациентов.

Необходимо предупреждать беременных женщин, чтобы они избегали обращения с цитотоксическими средствами. Со всеми поврежденными контейнерами необходимо обходиться с той же предосторожностью, что и с загрязненными отходами. Все загрязненные отходы необходимо утилизировать в специально маркированных контейнерах. Дополнительная информация представлена в разделе «Утилизация».

При попадании концентрата или приготовленного раствора Оксалиплатина медак на кожу, ее необходимо промыть большим объемом воды. При попадании концентрата или приготовленного раствора Оксалиплатина медак на слизистые оболочки, их также необходимо промыть большим объемом воды.

#### Особые меры предосторожности во время введения

НЕЛЬЗЯ использовать приспособления для внутривенного введения, содержащие алюминий.

НЕЛЬЗЯ вводить концентрат Оксалиплатина медак в неразведенном виде.

Для разведения концентрата Оксалиплатина медак можно использовать только 5% раствор глюкозы. НЕЛЬЗЯ разводить концентрат Оксалиплатина медак в растворе хлорида натрия или других растворах, содержащих хлориды.

Оксалиплатин медак НЕЛЬЗЯ смешивать в другими лекарственными средствами в одной инфузионной ёмкости или вводить одновременно через одну и ту же инфузионную линию.

Оксалиплатин медак НЕЛЬЗЯ смешивать с лекарственными средствами или растворами щелочной природы (особенно: 5-фторурацил, фолиновая кислота, препараты содержащие трометамол в качестве вспомогательного вещества, соли трометамола в других лекарственных препаратах). Лекарственные средства и растворы щелочной природы неблагоприятно влияют на стабильность оксалиплатина.

#### Концентрат для приготовления инфузионного раствора



Перед разведением необходимо проверить препарат визуальным способом. Для разведения должны использоваться только прозрачные растворы, не содержащие посторонних видимых частиц.

Лекарственное средство предназначено только для однократного применения. Любое оставшееся количество лекарственного средства подлежит утилизации (см. раздел «Утилизация»).

#### Разведение перед инфузионным введением

Забрать необходимый объем концентрата из флакона (ов) и развести 250 мл – 500 мл раствора глюкозы 5%, чтобы получилась концентрация оксалиплатина между 0.2 мг/мл и 0.7 мг/мл. Оксалиплатин химически и физически стабилен при концентрации раствора в пределах от 0.2 мг/мл до 2 мг/мл. Инфузионный раствор вводится внутривенно.

После разведения в 5% растворе глюкозы Оксалиплатин медак химически и физически стабилен в течение 48 часов при температуре +2 °С – +8 °С и в течение 6 часов при температуре +25 °С.

С микробиологической точки зрения разведенный препарат должен быть использован незамедлительно. Если препарат не использован незамедлительно, медицинский сотрудник несет ответственность за условия и длительность хранения, которое обычно не должно превышать 24 часа при хранении при температуре 2 – 8 °С, если только разведение не было проведено в стандартных асептических условиях.

Перед введением необходимо проверить препарат визуальным способом. Для инфузионного введения должны использоваться только прозрачные растворы, не содержащие посторонних видимых частиц.

Приготовленный инфузионный раствор предназначен только для однократного введения. Любое оставшееся количество приготовленного раствора подлежит утилизации.

Для разведения Оксалиплатина медак НИКОГДА НЕЛЬЗЯ использовать растворы, содержащие хлорид натрия и другие хлориды.

#### Проведение инфузии

Инфузионное введение Оксалиплатина медак не требует предварительной гидратации.

После разведения в 250 мл – 500 мл 5% раствора глюкозы с концентрацией оксалиплатина не менее 0.2 мг/мл инфузионный раствор необходимо вводить через центральный венозный катетер или в периферическую вену в течение 2 – 6 часов. При совместном назначении Оксалиплатина медак и 5-фторурацила введение Оксалиплатина медак всегда должно предшествовать введению 5-фторурацила.

#### Рекомендации по введению в сочетании с фолиновой кислотой (кальция фолинатом или динатрия фолинатом)

Внутривенная инфузия Оксалиплатина медак в дозе 85 мг/м<sup>2</sup> после разведения в 5% растворе глюкозы проводится одновременно с инфузией раствора фолиновой кислоты в 5% растворе глюкозы в течение 2 – 6 часов при помощи Y-образной инфузионной линии, размещенной сразу же перед местом инфузии. Эти два лекарственных средства не должны смешиваться в одной инфузионной ёмкости. Фолиновая кислота не должна содержать трометамол в качестве вспомогательного вещества и должна быть разведена в изотоническом растворе глюкозы 5%, и никогда не должна быть разведена в щелочных растворах или растворе хлорида натрия или растворах, содержащих другие хлоридсодержащие вещества.

#### Рекомендации по введению совместно с 5-фторурацилом

**Инфузионное введение Оксалиплатина медак всегда должно предшествовать введению фторпиримидинов, в частности 5-фторурацила.**

После введения Оксалиплатина медак, необходимо промыть инфузионную линию, и затем начать введение 5-фторурацила.

Дополнительная информация о лекарственных средствах, применяемых совместно с Оксалиплатином медак, содержится в общих характеристиках на эти препараты.

#### Утилизация

Остатки неизрасходованного лекарственного средства, а также расходные материалы необходимо утилизировать и уничтожить согласно правилам и операционным процедурам по обращению с цитостатическими препаратами, принятым в лечебном учреждении.

#### **6.7. Условия отпуска из аптек**

По рецепту

#### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

медак ГмбХ

Театерштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

+49 4103 8006 0/+49 4103 8006 100

эл.адрес: [contact@medac.de](mailto:contact@medac.de)

#### **7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ТОО «медак фарма», Алматы, 050060, пр. Гагарина 309, офис 55, телефон, факс: +7 7273962037, эл.адрес: [info\\_kaz@medac.de](mailto:info_kaz@medac.de)

#### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

#### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

#### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>