

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2016 жылғы “ 14 ” 07
№ N002956 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Оксалиплатин-Келун-Казфарм

Саудалық атауы

Оксалиплатин-Келун-Казфарм

Халықаралық патенттелмеген атауы

Оксалиплатин

Дәрілік түрі

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған 50 мг/10 мл концентрат

Құрамы

1 мл концентрат құрамында
белсенді зат - оксалиплатин 5 мг,
қосыша зат – инъекцияға арналған су.

Сипаттамасы

Мөлдір түссіз ерітінді

Фармакотерапиялық тобы

Ісікке қарсы препараттар. Ісікке қарсы басқа да препараттар. Құрамында платина бар препараттар. Оксалиплатин.
АТХ коды L01XA03

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Түрлі белсенді метаболиттердің фармакокинетикасы анықталмаған. Ультрафилтрацияланатын платинаның, яғни барлық байланыспаған, белсенді және белсенді емес платиналардың әртүрлілігінің қоспасы болып табылатын платиналардың фармакокинетикалық параметрлері үш апта сайын 130 мг/м² дозада оксалиплатинді 2 сағат енгізгеннен кейін 1-5 цикл бойы және

екі апта сайын 85 мг/м² дозада оксалиплатинді енгізгеннен кейін 1-3 цикл бойы мынадай болды:

Әр екі апта сайын 85 мг/м² және үш апта сайын 130 мг/м² оксалиплатиннің көп реттік дозасынан кейін ультрафилтратта фармакокинетикалық параметрлерді бағалауға шолу

Доза	C _{max} (мкг/мл)	AUC ₀₋₄₈ (мкг·с/мл)	AUC (мкг·с/мл)	t _{1/2α} (с)	t _{1/2β} (с)	t _{1/2γ} (с)	V _{ss} (л)	CL (л/с)
85 мг/м² Орташа СА	0,814 0,193	4,19 0,647	4,68 1,40	0,43 0,35	16,8 5,74	391 406	440 199	17,4 6,35
130 мг/м² Орташа СА	1,21 0,10	8,20 2,40	11,9 4,60	0,28 0,06	16,3 2,90	273 19,0	582 261	10,1 3,07

AUC₀₋₄₈ және C_{max} орташа мәндері 3 (85 мг/м²) курсы немесе 5 (130 мг/м²) курсы кезінде анықтаған. AUC, V_{ss} және CL орташа мәндері 1 курс кезінде есептелген.

C_{max}, AUC, AUC₀₋₄₈, V_{ss} және CL мәндері компартаменттік емес талдауды пайдалана отырып есептелген.

t_{1/2α}, t_{1/2β} және t_{1/2γ} компартаменттік талдауды пайдалана отырып есептелген (1-3 курстары бірге). СА – стандартты ауытқуы.

2 сағаттық инфузиядан кейін енгізілген платинаның 15%-ы жүйелі қан ағымында болады, қалған 85%-ы тіндерге тез таралады немесе несеппен шығарылады. Эритроциттермен және плазмамен қайтымсыз байланысуы нәтижесінде осы орталардағы жартылай шығарылу кезеңдері эритроциттердің және сарысу альбуминінің табиғи айналымына жақын. Екі апта сайын 85 мг/м² сызбасында да, үш апта сайын 130 мг/м² сызбасында да плазма ультрафилтратында препараттың елеулі жинақталуы байқалмайды, ал тепе-теңдік жай-күйіне онда емдеудің бірінші циклінде қол жеткізіледі; пациент аралық- және ішілік айырмашылықтар жалпы төмен.

In vitro биотрансформациялануы энзимдік емес деграция нәтижесі болып табылады, диаминоциклогександық (DACH) сақина метаболизмінің P450 цитохромымен байланысты дәлелдер жоқ.

Науқастардың организмінде оксалиплатин жан-жақты биотрансформацияға ұшырайды және бастапқы белсенді зат 2 сағаттық инфузияның соңына қарай плазма ультрафилтратында анықталмайды. Кейбір цитоуытты биотрансформация өнімдері, соның ішінде монохлоро-, дихлоро- және диакво-DACH-платина барынша кешірек уақыт бөліктерінде белсенді емес конъюгаттармен бірге жүйелік қан ағымында анықталған.

Платина енгізгеннен кейін алғашқы 48 сағат ішінде негізінен несеппен шығарылады.

Бесінші күнге қарай жалпы дозаның шамамен 54%-ы несепте және 3% -дан азы нәжісте анықталған. Түрлі дәрежеде бүйрек функциясы бұзылған

пациенттерде оксалиплатиннің жүйелік экспозициясына бүйрек жеткіліксіздігі әсеріне зерттеу жүргізілген. Оксалиплатин бүйрек функциясы қалыпты бақылау тобында 85 мг/м^2 дозада (креатинин клиренсі (КК) $> 80 \text{ мл/мин}$, $n = 12$) және жеңіл дәрежеде (КК = $50\text{-}80 \text{ мл/мин}$, $n = 13$) және орташа дәрежеде (КК = $30 - 49 \text{ мл/мин}$, $n = 11$) жеткіліксіздігі бар пациенттерде, сондай-ақ ауыр бүйрек жеткіліксіздігі (КК $< 30 \text{ мл/мин}$, $n = 5$) бар пациенттерде 65 мг/м^2 дозада пайдаланылды.

Препараттың экспозиция медианасы 9, 4, 6 және 3 циклді құрады, тиісінше, 1 циклде фармакокинетикалық деректер тиісінше 11, 13, 10 және 4 пациенттен құралған топта алынды.

Ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер тобында (азғана) плазма ультрафилтратында (ПУФ) платинаның АUC жоғарылауы және АUC/доза қатынасы, сондай-ақ жалпы және бүйректік клиренстің төмендеуі және бүйрек дисфункциясының ауырлық дәрежесі ұлғайғанда тепе-тең концентрация жағдайында (V_{ss}) таралу көлемінің төмендеуі байқалды: АUC/доза қатынасы үшін бүйрек функциясы қалыпты пациенттермен салыстырғанда орташа есептік арақатынастардың нүктелік бағалары (90% сенімді аралық) тиісінше жеңіл, орташа және ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер үшін 1.36 (10.8, 1.71), 2.34 (1.82, 3.01) және 4.81 (3.49, 6.64) құрады.

Оксалиплатин элиминациясы креатинин клиренсімен елеулі өзара байланысты болды. Платинаның жалпы ПУФ клиренсі жеңіл, орташа және ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер үшін тиісінше 0.74 (0.59, 0.92), 0.43 (0.33, 0.55) және 0.21 (0.15, 0.29) және V_{ss} тиісінше 0.52 (0.41, 0.65), 0.73 (0.59, 0.91) және 0.27 (0.20, 0.36) құрады. Платинаның жалпы ПУФ клиренсі жеңіл, орташа және ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер тобында қалыпты бүйрек функциясы бар топпен салыстырғанда тиісінше 26%, 57% және 79%-ға төмендеген.

Бүйрек функциясы қалыпты топпен салыстырғанда жеңіл, орташа және ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер тобында ПУФ-тан платинаның бүйректік клиренсі тиісінше 30%, 65% және 84%-ға төмендеген. Негізінен, ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер тобында ауыр дәрежелі бүйрек функциясының бұзылуы жоғарылағанда бета-фазада ПУФ-тан жартылай шығарылу кезеңінің ұзаруы байқалған. Ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер тобында пациенттердің саны аз болуына қарамастан, бұл деректерді оксалиплатинді бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге тағайындаған кезде назарға алу керек ("Қолдану тәсілі мен дозалары", "Қолдануға болмайтын жағдайлар", "Айрықша нұсқаулар" бөлімін қараңыз).

Фармакодинамикасы

Оксалиплатин платина туындылары класына жататын ісікке қарсы зат болып табылады, онда платина атомы оксалатпен және 1,2-диаминоциклогексанмен (DACH) бірге кешен түзеді.

Оксалиплатин жалғыз энантиомер, ($SP\text{-}4\text{-}2$)-[($1R,2R$)-циклогексан-1,2-диамин- kN, kN'] [этандиоато(2-)- kO^1, kO^2] платина болып табылады.

Оксалиплатиннің адамның колоректальді обырын қоса, ісіктердің түрлі модельдерінде *in vitro* цитоуыттылық және *in vivo* ісікке қарсы белсенділік

ауқымы кең. Ол, сондай-ақ, цисплатинге резистентті түрлі жасушалық желілерде *in vitro* және *in vivo* белсенділік көрсетеді. Синергиялық цитоуытты әсері 5-фторурацилмен біріктірген жағдайда *in vitro* және *in vivo* байқалды. Оксалиплатиннің әсер ету механизмін зерделеу жөніндегі зерттеулер оксалиплатин биотрансформациясы нәтижесінде алынған су туындылары аралық- және ішілік тартатын көпірлер түзу арқылы ДНҚ өзара әрекеттесетіні және ДНҚ синтезін бәсеңдететіні туралы гипотезаны растайды, бұл цитоуыттылыққа және ісікке қарсы әсерге әкеледі.

Қолданылуы

- 5-фторурацилмен (5-ФУ) және фолин қышқылымен біріктірілімде бастапқы ісікті толық резекциялағаннан кейін III сатылы колоректальді обырды (Дьюк бойынша C) адьюванттық емдеуде
- 5-фторурацилмен (5-ФУ) және фолин қышқылымен біріктірілімде метастаздық колоректальді обырды емдеуде

Қолдану тәсілі және дозалары

Дозасы

Тек ересектер үшін.

Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратының ұсынылған дозасы адьюванттық емдеуде вена ішіне 85 мг/м^2 құрайды, 12 цикл (6 ай) бойы әр екі апта сайын қайталанады.

Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратының ұсынылған дозасы метастаздық колоректальді обырды емдеуде вена ішіне 85 мг/м^2 құрайды, ауру немесе қолайсыз уыттылық үдегенге дейін әр екі апта сайын қайталанады. Дозаны көтерімділігіне байланысты түзетіп отыру қажет.

Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратын үнемі фторопиримидиндерге дейін, яғни 5-фторурацилді енгізгенге дейін енгізу керек

Оксалиплатин-Келун-Казфарм $0,2 \text{ мг/мл}$ және $0,7 \text{ мг/мл}$ аралықтағы диапазонда концентрация алу үшін 250-500 мл 5% глюкоза ерітіндісінде (50 мг/мл) 2-6 сағаттық венаішілік инфузия түрінде енгізіледі, $0,7 \text{ мг/мл}$ концентрациясы 85 мг/м^2 оксалиплатин дозасы үшін клиникалық практикада қолданылатын ең жоғары концентрацияға баламалы.

Оксалиплатин-Келун-Казфарм негізінен 5-фторурацилдің үздіксіз инфузиясымен біріктірілімде пайдаланылады. Екі апталық емдеу сызбасында болуістік және үздіксіз инфузиялық енгізуді біріктіретін 5-фторурацил режимдері пайдаланылды.

Ерекше популяциялар

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Оксалиплатин-Келун-Казфарм ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге тағайындалмауы тиіс («Қолдануға болмайтын жағдайлар» және «Фармакокинетикасы» бөлімдерін қараңыз).

Жеңілден орташа дәрежеге дейінгі бүйрек функциясы бұзылған науқастарда оксалиплатиннің ұсынылатын дозасы 85 мг/м^2 құрайды («Айрықша нұсқаулар», «Фармакокинетикасы» бөлімдерін қараңыз).

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Бауырдың ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде гепатобилиарлық бұзылыстардың жиілігі мен ауырлығы аурудың үдеуімен және бауыр функциясындағы бастапқы патологиялық ауытқулармен байланысты болды. Клиникалық әзірлеу барысында бауыр функциясы бұзылған науқастарда дозаға өзгерту жүргізілген жоқ.

Егде жастағы пациенттер

Монотерапия ретінде немесе 5-фторурацилмен біріктіріп қолданғанда 65 жастан асқан науқастарда оксалиплатиннің уыттылығының күшеюі байқалған жоқ. Сондықтан егде жастағы науқастар үшін дозаны түзету қажет емес.

Педиатриялық популяция

Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратын балаларда қолдануға болмайды. Педиатриялық популяцияда ірі ісіктердің монотерапиясы ретінде оксалиплатиннің тиімділігі анықталмаған.

Енгізу тәсілі

Оксалиплатин-Келун-Казфарм венашілік инфузия түрінде қолданылады.

Оксалиплатинді енгізу гипергидратацияны қажет етпейді.

0,2 мг/мл-ден кем емес концентрация алу үшін 250-500 мл 5% глюкоза ерітіндісінде (50 мг/мл) сұйылтылған Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратын 2-6 сағат бойы орталық венаға немесе шеткері венаға енгізу қажет. Оксалиплатин-Келун-Казфарм инфузиясы үнемі 5-фторурацилді енгізудің алдында жүргізілуі тиіс.

Экстравазация жағдайында препаратты енгізуді дереу тоқтату керек.

Пайдалануға арналған нұсқаулық

Басқа да уыттылығы зор дәрілердегідей, оксалиплатин ерітінділерімен жұмыс істегенде сақ болу керек.

Медицина қызметкерлеріне арналған нұсқаулық

Медицина қызметкері бұл цитоуытты затты қолданғанда онымен жұмыс істейтін адамның және оны қоршаған ортаның қорғалуына кепілдік беру үшін қатаң сақтық шараларын қолдануы тиіс.

Цитоуытты заттардың инъекциясы үшін ерітінді дайындауды қоршаған ортаның қорғалуын және әсіресе онымен жұмыс істейтін қызметкердің денсаулығының қорғалуын қамтамасыз ететін жағдайда пайдаланылатын препараттар туралы ақпаратты ескере отырып дайындалған мамандандырылған қызметкер жүргізуі тиіс. Бұл препараттарды дайындау үшін жеке бөлме қажет. Бұл бөлмеде шылым шегуге, тамақ жеуге немесе ішуге тыйым салынады.

Қызметкер тиісті қорғағыш киім, атап айтқанда жеңі ұзын халат, қорғағыш бетперделер, қалпақтар, қорғағыш көзілдірік, стерильді бір реттік қолғаптар, жұмыс үстелін қорғауға арналған стерильді ақжайма, қалдықтарды жинауға арналған контейнерлер мен қапшықтарды пайдалануы тиіс.

Экскременттер мен құсықтарды абайлап ұстау керек.

Жүкті әйелдерге цитоуытты заттармен жұмыс істеуден аулақ болуды ескертіп қою керек.

Барлық бүлінген контейнерлерді қолданғанда лас қалдықтарды қолданғандағыдай сақтық шараларын ұстану керек. Лас қалдықтарды осыған арналған, тиісті жазбалар жазылған контейнерлерде өртеу керек. Төменде "Қалдықтарды жою" бөлімін қараңыз.

Концентрат немесе құюға арналған ерітінді теріге түсіп кеткен жағдайда оны дереу мұқият сумен шаю керек.

Концентрат немесе құюға арналған ерітінді шырышты қабыққа түсіп кеткен жағдайда оны дереу мұқият сумен шаю керек.

Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратын пайдаланар алдында оны сұйылту керек. Концентратты сұйылту үшін тек 5% глюкоза ерітіндісін (50 мг/мл) қолдану керек.

Енгізген кездегі ерекше сақтық шаралары

- құрамында алюминий бар инъекциялық жабдықты ҚОЛДАНУҒА БОЛМАЙДЫ.
- сұйылтылмаған күйде ҚОЛДАНУҒА БОЛМАЙДЫ.
- құрамында хлоридтер бар ерітінділермен АРАЛАСТЫРУҒА БОЛМАЙДЫ.
- бір инфузиялық ыдыста басқа дәрілік препараттармен бірге АРАЛАСТЫРУҒА БОЛМАЙДЫ және бір мезгілде бір құю жүйесі арқылы ҚОЛДАНУҒА БОЛМАЙДЫ.
- сілтілік дәрілік препараттармен немесе ерітінділермен әсіресе 5-фторурацилмен, құрамында қосымша зат ретінде трометамол бар фолин қышқылы препараттарымен, басқа дәрілік препараттардың трометамол тұздарымен АРАЛАСТЫРУҒА БОЛМАЙДЫ. Сілтілік дәрілік препараттар мен ерітінділер оксалиплатин тұрақтылығына жағымсыз әсер етеді.

Фолин қышқылымен қолдану жөніндегі нұсқаулық (кальций фолинат немесе династрий фолинат түрінде)

250-500 мл 5% глюкоза ерітіндісіндегі (50 мг/мл) оксалиплатиннің 85 мг/м² венаішілік инфузиясы инфузия орны алдында тікелей орналасқан Y тәрізді құю жүйесін пайдалана отырып 5% глюкоза ерітіндісіндегі (50 мг/мл) фолин қышқылының венаішілік инфузиясымен 2-6 сағат бойы бір мезгілде енгізіледі. Бұл екі дәрілік препаратты бір инфузиялық ыдыста араластыруға болмайды. Фолин қышқылында қосымша зат ретінде трометамол болмауы тиіс және тек 5% глюкоза ерітіндісімен (50 мг/мл) сұйылтылуы тиіс. Фолин қышқылын сілтілік ерітінділермен немесе натрий хлориді ерітінділерімен немесе басқа да құрамында хлор бар ерітінділермен сұйылтуға тыйым салынады.

5-фторурацилмен қолдану жөніндегі нұсқаулық

Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратын үнемі фторпиримидиндерді, яғни 5-фторурацилді енгізгенге дейін енгізу керек. Оксалиплатин-Келун-Казфарм енгізгеннен кейін жүйені шайып, содан соң 5-фторурацилді енгізу керек.

Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратымен біріктірілетін дәрілік препараттар бойынша қосымша ақпаратты тиісті өндірушінің препарат сипаттамаларына шолудан қараңыз.

Вена ішіне енгізу үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат

Пайдаланар алдында көзбен шолу арқылы бақылау жүргізіледі. Бөлшектерсіз тек мөлдір ерітіндіні ғана пайдалану керек.

Препарат тек бір рет қолдануға арналған. Пайдаланылмаған ерітінді жойылуы тиіс.

Вена ішіне енгізер алдында сұйылту

Құтыдан қажетті мөлшердегі концентратты алып, 0,2 мг/мл және 2 мг/мл аралығында концентрат алу үшін 250 - 500 мл дейін 5% глюкоза ерітіндісімен сұйылтады. Оксалиплатиннің физика-химиялық тұрақтылығы дәлелденген концентрациялар диапазоны 0,2 мг/мл және 2,0 мг/мл аралығында болады.

Венаішілік инфузия түрінде енгізіледі.

5% глюкоза ерітіндісімен сұйылтқаннан кейін физика-химиялық тұрақтылығы +2 °С-ден +8 °С-ге дейінгі температурада 48 сағат бойы немесе +25 °С температурада 24 сағат бойы көрсетілген. Микробиологиялық тұрғыдан алғанда бұл инфузиялық препаратты бірден пайдалану керек.

Егер препарат бірден пайдаланылмаса, препаратты сақтау ұзақтығы мен сақтау шарттары үшін пайдаланушы жауапты болады.

Пайдаланар алдында көзбен шолу арқылы бақылау жүргізеді. Бөлшектерсіз тек мөлдір ерітіндіні пайдалану керек.

Пайдаланылмаған ерітіндінің кез келген мөлшері жойылуы тиіс ("Қалдықтарды жою" бөлімін қараңыз).

Еріту үшін ЕШҚАШАН натрий хлоридінің ерітіндісін немесе құрамында хлор бар ерітінділерді пайдаланбаңыз.

Инфузия

Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратын енгізу алдын ала гидратацияны қажет етпейді.

0,2 мг/мл-ден кем емес концентрация алу үшін 250-500 мл 5% глюкоза ерітіндісінде (50 мг/мл) сұйылтылған Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратын 2-6 сағат бойы шеткері венаға немесе орталық вена жүйесіне құйылуы тиіс.

Егер Оксалиплатин-Келун-Казфарм 5-фторурацилмен енгізілсе, онда оксалиплатинді 5-фторурацилдің алдында құйылуы тиіс.

Қалдықтарды жою

Оксалиплатинді еріту, сұйылту және енгізу үшін пайдаланылған барлық заттарға қатысты уытты қалдықтарды жоюға қатысты қолданыстағы заңнама талаптарына сәйкес цитоуытты заттарды жою жөніндегі стандартты аурухана шараларын орындау керек.

Жағымсыз әсерлері

5-фторурацилмен немесе фолин қышқылымен біріктіріп қолданғанда оксалиплатиннің ең жиі жағымсыз әсерлері асқазан-ішек реакциялары (диарея, жүрек айнуы, құсу және мукозит), гематологиялық (нейтропения, тромбоцитопения) және неврологиялық (жиынтық дозадан жедел шеткері сенсорлық нейропатия) болды. Жалпы, бұл жағымсыз реакциялар жиі кездескен және тек 5-фторурацил мен фолин қышқылымен қолданғандағыға қарағанда оксалиплатинді 5-фторурацилмен/фолин қышқылымен біріктіргенде ауыр ағымда жүрген.

Төмендегі кестеде көрсетілген жағымсыз әсерлер жиілігі мына критерийлердің көмегімен анықталды: өте жиі (>1/10), жиі (>1/100, <1/10), жиі емес (>1/1000, <1/100), сирек (>1/10000, <1/1000); өте сирек (< 1/10000), жеке хабарламаларды қоса.

Әрі қарайғы деректер төмендегі кестеде келтірілген:

Ағза жүйелері бойынша жіктелген жағымсыз әсерлері	Өте жиі	Жиі	Жиі емес	Сирек
Зертханалық көрсеткіштер	Бауыр энзимдері деңгейінің жоғарылауы. Сілтілік фосфатаза деңгейінің жоғарылауы Билирубин деңгейінің жоғарылауы. ЛДГ деңгейінің жоғарылауы. Дене салмағының артуы (адьюванттық емдеуде)	Креатинин деңгейінің жоғарылауы. Дене салмағын жоғалту (метастазданғанда)		
Қан және лимфа жүйесі тарапынан*	Анемия Нейтропения Тромбоцитопения Лейкопения Лимфопения	Фебрильді нейтропения		Иммундық-аллергиялық тромбоцитопения Гемолитикалық анемия
Жүйке жүйесі тарапынан*	Шеткері сенсорлық нейропатия Сенсорлық бұзылыстар Дәм сезудің бұзылуы Бас ауыруы	Бас айналуы Қозғалыс жүйкесінің невриті Менингизм		Дизартрия Артқы қайтымды лейкоэнцефалопатия синдромы
Көру мүшесі тарапынан		Конъюнктивит Көру бұзылыстары		Көру жітілігінің уақытша төмендеуі Көру өрісінің бұзылыстары Көру жүйкесінің невриті Уақытша көрмей қалу

				емдеуді тоқтатқаннан кейін өтеді
Құлақ және вестибулярлық аппарат тарапынан			Отоуыттылық	Кереңдік
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірек ортасы тарапынан	Диспноэ Жөтел Мұрыннан қан кету	Ықпалы ату Өкпе артериясының эмболиясы		Интерстициальді пневмония, кейде өліммен аяқталатын; өкпе фиброзы**
Ас қорыту жүйесі тарапынан*	Жүрек айнуы Диарея Құсу Стоматит/мукозит Іштің ауыруы Іш қату	Диспепсия Гастроэзофагальді рефлюкс Гастроинтестинальді қан кету Ректальді қан кету	Ішек парезі Ішек обструкциясы	<i>Clostridium difficile</i> туғызған диареяны қоса колит Панкреатит
Бүйрек және несеп шығару жүйесі тарапынан		Гематурия Дизурия Несеп шығаруға жиі және ауырсынып бару		
Тері және теріасты шелі тарапынан	Терінің зақымдалуы Алопеция	Тері эксфолиациясы (мысалы, алақан-табан синдромы) Эритема тәрізді бөртпелер Бөртпелер Гипергидроз Тырғақтың зақымдалуы		
Тірек-қимыл аппараты тарапынан	Арқаның ауыруы	Артралгия Сүйек ауыруы		
Метаболизм және тамақтану бұзылыстары	Анорексия Гипергликемия Гипогликемия Гипернатриемия	Дегидратация	Метаболизмдік ацидоз	
Инфекциялар және инвазиялар*	Инфекциялар	Ринит Жедел Респираторлық инфекциялар Нейтропениялық сепсис+	Сепсис+	

Жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан		Қан кету Гиперемия Терең веналардың тромбофлебиті Артериялық гипертензия		
Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі жай-күй	Қажу Қызба+++ Астения Ауыру Енгізу орнындағы реакция++++			
Иммундық жүйе тарапынан*	Аллергия/аллергиялық реакция++			
Психикалық бұзылулар		Депрессия Ұйқысыздық	Күйгелектік	

* егжей-тегжейлі ақпаратты төменде келтірілген бөлімде қараңыз.

** *Айрықша нұсқаулар бөлімін қараңыз.*

+Жиі нейтропениялық сепсис, соның ішінде өліммен аяқталатын

++Өте жиі аллергиялар/аллергиялық реакциялар көбінесе инфузияны енгізгенде туындады және кейде өліммен аяқталды. Жиі кездесетін аллергиялық реакцияларға тері бөртпелері, атап айтқанда есекжем, конъюнктивит және ринит жатады. Жиі кездесетін анафилаксиялық реакцияларға немесе анафилактоидты реакцияларға бронх түйілуі, ангионевроздық ісіну, гипотензия, кеуденің ауыруын сезіну және анафилаксиялық шок жатады.

+++Өте жиі шығу тегі инфекциялық және шығу тегі иммунологиялық дене температурасының жоғарылауы, қалтырау (дірілдеу) байқалады.

++++Инъекция орнының ауыруы, қызару, ісіну және тромбозды қоса, инъекция орнындағы реакциялар туралы хабарламалар бар. Транссудация жергілікті ауыруға және қабынуға әкелуі мүмкін, олардың ауырлық дәрежесі жоғары болуы мүмкін және әсіресе оксалиплатинді шеткері венаға инфузиялағанда некрозды қоса асқынуларға әкелуі мүмкін (*Айрықша нұсқаулар бөлімін қараңыз*).

Жекелеген жағымсыз реакциялар сипаттамасы

Қан және лимфа жүйесі тарапынан болатын бұзылулар

Ауырлық дәрежесі бойынша пациенттерде кездесу жиілігі (%)

Оксалиплатин әр 2 апта сайын 5-FU/FA 85 мг/м ² біріктірілімде	Метастанданатын обырды емдеу сызбасы			Адьюванттық емдеу сызбасы		
	Барлық дәрежелер	3-дәреже	4-дәреже	Барлық дәрежелер	3-дәреже	4-дәреже
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
Фебрильді нейтропения	5,0	3,6	1,4	0,7	0,7	0,0

Белгісіз жиілікпен тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесінен алынған реакциялар

Гемолиздік уремиялық синдром

Инфекциялар және инвазиялар

Оксалиплатин әр 2 апта сайын 5-FU/FA 85 мг/м ² біріктірілімде	Метастазданатын обырды емдеу сызбасы			Адьюванттық емдеу сызбасы		
	Барлық дәрежелер			Барлық дәрежелер		
Нейтропениялық сепсисті қоса, сепсис	1.5			1.7		

Белгісіз жиілікпен тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесінен алынған реакциялар

Сепсистік шок, соның ішінде өліммен аяқталатын

Иммундық жүйенің бұзылуы

Ауырлық дәрежесі бойынша пациенттердегі аллергиялық реакциялар жиілігі (%)

Оксалиплатин әр 2 апта сайын 5-FU/FA 85 мг/м ² біріктірілімде	Метастазданатын обырды емдеу сызбасы			Адьюванттық емдеу сызбасы		
	Барлық дәрежелер	3-дәреже	4-дәреже	Барлық дәрежелер	3-дәреже	4-дәреже
Аллергиялық реакциялар /аллергиялар	9,1	1	<1	10,3	2,3	0,6

Жүйке жүйесі тарапынан болатын бұзылулар

Оксалиплатиннің неврологиялық уыттылығы дозалау үшін шектеу болып табылады, оған жиі суықтың әсерінен туындайтын құрысулармен немесе онсыз аяқ-қолдың дизестезиясымен және/немесе парестезиясымен сипатталатын шеткері сенсорлық нейропатия кіреді. Бұл симптомдар емделуші науқастардың шамамен 95%-да кездеседі. Әдетте, емдеу курстары арасында кемітін бұл симптомдардың ұзақтығы емдеу курстарының санымен артады. Ауырудың және/немесе функциялық бұзылулардың пайда болуы дозаны түзету немесе емдеуді тоқтату үшін көрсетілім болып табылады (симптомдардың ұзақтығына байланысты) ("Айрықша нұсқаулар" бөлімін қараңыз).

Нақты қимылдарды орындауға қиындық туғызатын функциялық бұзылулар сенсорлық зақымдалудың ықтималды салдары болып табылады. Шамамен 850 мг/м² (10 курс) жинақталған доза үшін функциялық бұзылулар қаупі шамамен 10% құрайды, 1020 мг/м² (12 курс) жинақталған доза жағдайында 20%-ға жетеді.

Көптеген жағдайда неврологиялық шағымдар мен симптомдар емдеуді тоқтатқаннан кейін азаяды немесе толық шешіледі. Колоректальді обырды

адьюванттық емдеген кезде емдеуді аяқтағаннан кейін 6 ай өткен соң науқастардың 87% -да симптомдар болмаған немесе олардың айқындылығы әлсіз болған. 3 жылдық бақылау нәтижелері бойынша науқастардың шамамен 3%-да қарқындылығы орташа жергілікті парестезиялар (2,3%), немесе функциялық белсенділікке әсер етуге қабілетті парестезиялар (0,5%) байқалды.

Оксалиплатинмен емдеу барысында жедел нейросенсорлық көріністер байқалды. Әдетте олар препаратты енгізгеннен кейін бірнеше сағат ішінде басталады және үнемі суықтың әсерімен болады. Олар әдетте өтпелі парестезиялар, дизестезиялар немесе гипестезиялар түрінде көрінеді. Көмей-жұтқыншақ дизестезияның жедел синдромы науқастардың 1-2% кездеседі және дисфагияны немесе респираторлық дистрестің қандай да бір объективтік белгілерінсіз немесе ларингоспазм немесе бронх түйілуі (стридорсыз немесе ысқырып тыныс алусыз) жоқ болғанда, енгізу/тұншығу сезімін субъективті сезінумен сипатталады (цианозсыз немесе гипоксиясыз). Мұндай жағдайларда антигистаминдік дәрілер мен бронходилататорлар қолданылғанмен, симптомдар емдемеген кезде де тез қайтқан. Кейінгі циклдерде құю емшарасын ұзарту бұл синдромның жиілігін қысқартуға көмектеседі. Сирек жағдайларда басқа симптомдар байқалған, оған жақсүйек түйілуі / бұлшықет түйілулері / еріксіз бұлшықет жиырылуы/ бұлшықет құрысулары / миоклонустық құрысулар / қимыл үйлесімділігінің бұзылуы / жүрістің бұзылуы / атаксия / тепе-теңдіктің бұзылуы / тамақта немесе кеуде қуысында тыныстың тарылуын сезіну / жайсыздық / ауыру кіреді. Бұдан бөлек бассүйек-ми жүйкесінің дисфункциясы байқалуы мүмкін, олар жоғарыда көрсетілген құбылыстардың салдары болуы мүмкін немесе өздігінен дамуы мүмкін, атап айтқанда қабақтың салбырауы / диплопия / афония / дисфония / кейде дыбыстық байламдардың салдануы ретінде сипатталатын қарлығу, тілдегі аномалиялық сезімдер немесе кейде афазия ретінде сипатталатын дизартрия, үш тармақты жүйкенің невралгиясы / беттің ауыруы көздің ауыруы, көру жітілігінің төмендеуі, көру өрісінің бұзылуы.

Дизартрия, терең сіңір рефлекстерінің жоғалуы және Лермитт симптомы сияқты басқа да неврологиялық симптомдар жиі оксалиплатинмен емдеумен байланысты тіркелген. Көру жүйкесі невритінің бірнеше жекелеген жағдайлары тіркелген.

Оксалиплатинді белгісіз жиілікпен тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесінен алынған реакциялар

Құрысулар

Оксалиплатинді белгісіз жиілікпен тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесінен алынған реакциялар

Ларингоспазм

Асқазан-ішек жолы тарапынан болатын бұзылулар

Ауырлық дәрежесі бойынша пациенттерде кездесу жиілігі (%)

Оксалиплатин әр 2 апта сайын 5-FU/FA 85 мг/м ² біріктірілімде	Метастазданатын обырды емдеу сызбасы			Адьюванттық емдеу сызбасы		
	3-дәреже	4-дәреже	3-дәреже	4-дәреже	3-дәреже	4-я степень
Жүрек айнуы	69,9	8	<1	73,7	4,8	0,3
Іш өту	60,8	9	2	56,3	8,3	2,5
Құсу	49,0	6	1	47,2	5,3	0,5
Мукозит/стоматит	39,9	4	<1	42,1	2,8	0,1

Профилактика және/немесе антиэметиктермен емдеу көрсетілген.

Ауыр іш өту және/немесе құсу әсіресе оксалиплатинді 5-FU біріктіргенде сусыздануға, ішектің салданып бітелуі, ішектің бітелуі, гипокалиемия, метаболизмдік ацидозға және бүйрек функциясының бұзылуына әкелуі мүмкін (Айрықша нұсқаулар бөлімін қараңыз).

Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан болатын бұзылулар

Өте сирек (<1/10,000):

Бауырдың вена- окклюзиялық ауруы ретінде белгілі синусоидальді окклюзиялық бауыр синдромы немесе пелиоздық гепатитті, түйінді регенеративті гиперплазияны, перисинусоидальді фиброзды қоса, осы бауыр ауруымен байланысты патологиялық көріністер. Клиникалық көріністер порталды гипертензияны және/немесе трансаминазалар деңгейінің жоғарылауын қамтуы мүмкін.

Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан болатын бұзылулар

Өте сирек (<1/10,000):

Түтіктердің жедел некрозы, жедел интерстициальді нефрит және жедел бүйрек жеткіліксіздігі.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- анамнезінде оксалиплатинге жоғары сезімталдық
- бірінші емдеу курсы басталғанға дейінгі миелосупрессия (нейтрофилдер < 2×10^9 /л және/немесе тромбоциттер санымен < 100×10^9 /л)
- бірінші емдеу курсына дейін функциялық бұзылулары бар шеткері сенсорлық нейропатия
- ауыр бүйрек жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі < 30 мл/мин)
- лактация кезеңі
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

5-фторурацилді тікелей енгізер алдында оксалиплатиннің бір реттік 85 мг/м² дозасын қабылдаған науқастарда 5-фторурацилдің экспозициясы деңгейінде өзгерістер байқалмады.

Мына қосылыстармен қолданған кезде оксалиплатиннің ақуыздармен *in vitro* байланысуының айтарлықтай өзгеруі байқалған жоқ: эритромицин, салицилаттар, гранисетрон, паклитаксел, натрий вальпроаты.

Үйлесімсіздіктер

Бұл препаратты "Қолдану жөніндегі нұсқаулық" бөлімінде көрсетілгендерден басқа дәрілік заттармен араластыруға болмайды. Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратын Y тәрізді жүйе арқылы фолин қышқылымен бірге енгізуге болады.

- Сілтілік дәрілік препараттармен немесе ерітінділермен, атап айтқанда 5-фторурацилмен, құрамында қосымша зат ретінде трометамол бар фолин қышқылы препараттарымен, трометамол тұздары бар басқа дәрілік препараттармен араластыруға болмайды. Сілтілік дәрілік заттар мен ерітінділер оксалиплатин тұрақтылығына кері әсерін тигізеді.

- оксалиплатинді физиологиялық ерітіндімен немесе құрамында хлор иондары бар басқа ерітінділермен (соның ішінде кальций, калий және натрий хлоридімен) сұйылтуға болмайды.

- Бір құтыда немесе құю жүйесінде басқа препараттармен араластыруға болмайды.

- Құрамында алюминий бар вена ішіне құюға арналған жабдықты пайдалануға болмайды.

Басқа да әлеуетті уытты дәрілер жағдайындағыдай оксалиплатин ерітінділерімен жұмыс істегенде сақ болу керек.

Айрықша нұсқаулар

Оксалиплатин химиотерапиялық препараттарды қолдану тәжірибесі бар клиникалық онкологтың бақылауымен және цитоуытты препараттарды қолдануға арналған мамандандырылған бөлімшелерде ғана қолданылуы тиіс.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Жағымсыз реакциялар туындау жағдайына жеңіл немесе орташа ауырлықтағы бүйрек функциясы бұзылған пациенттерге мұқият мониторинг жүргізіп отыру керек, сондай-ақ уыттылық дәрежесіне сәйкес дозаны реттеп отыру қажет.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары

Анамнезінде платинаның басқа қосылыстарына аллергиялық реакциялары бар науқастарды аллергиялық симптомдарының бар-жоғына қатаң бақылап отыру керек. Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратына анафилаксиялық реакция болған жағдайда инфузияны дереу тоқтатып, тиісті симптоматикалық ем тағайындау керек. Оксалиплатин-Келун-Казфарм препаратын енгізуді жаңғыртуға болмайды. Айқаспалы реакциялар, кейде, тіпті, фатальді реакциялар құрамында платина бар барлық өнімдерге қатысты хабарланған.

Экстравазация жағдайында инфузияны дереу тоқтатып, әдеттегі жергілікті симптоматикалық емді бастау керек.

Неврологиялық симптомдар

Оксалиплатиннің неврологиялық уыттылығы, әсіресе, егер препарат спецификалық неврологиялық уыттылығы бар басқа дәрілік препараттармен

бірге енгізілсе, қатаң бақылануы тиіс. Неврологиялық тексеруді әрбір енгізу алдында, кейіннен мезгіл-мезгіл жүргізіп отыру керек.

Инфузия барысында немесе екі сағаттық инфузиядан кейін бірнеше сағат ішінде жедел көмей-жұтқыншақ дизестезиясы дамитын науқастарға оксалиплатиннің келесі инфузиясын 6 сағат бойы жүргізу керек.

Шеткері нейропатия

Егер неврологиялық симптомдар (парестезия, дизестезия) пайда болса, оксалиплатин дозасын кейінгі түзету осы симптомдардың ұзақтығы мен ауырлық дәрежесіне негізделуі тиіс:

- егер симптомдар жеті күннен астам сақталса және жайсыздық туғызса, оксалиплатиннің кейінгі дозасын 85-тен 65 мг/м² дейін (метастаздық сызба) немесе 75 мг/м² дейін (адьюванттық емдеу сызбасы) төмендету керек

- егер функциялық бұзылуларсыз парестезия келесі циклге дейін сақталса, оксалиплатиннің кейінгі дозасын 85-тен 65 мг/м² дейін (метастаздық сызба) немесе 75 мг/м² дейін (адьюванттық емдеу сызбасы) төмендету керек

- егер функциялық бұзылулары бар парестезия келесі циклге дейін сақталса, оксалиплатинді қолдануды тоқтату керек

- егер бұл симптомдар оксалиплатинді қолдануды тоқтатқаннан кейін бәсеңдесе, емді жалғастыру туралы мәселені қарастыруға болады.

Науқастарға емдеуді аяқтағаннан кейін шеткері сенсорлық нейропатияның тұрақты симптомдарының болу мүмкіндігі туралы ақпарат беру керек. Шектелген орташа парестезиялар немесе функциялық белсенділікке кедергі келтіруі мүмкін парестезиялар адьюванттық сызба бойынша жүргізілген емді тоқтатқаннан кейін 3 жылға дейін болуы мүмкін.

Қайтымды артқы лейкоэнцефалопатия синдромы (ҚАЛС)

Оксалиплатинді химиотерапиямен бірге қабылдаған пациенттерде қайтымды артқы лейкоэнцефалопатия синдромы (немесе қайтымды артқы энцефалопатия синдромы (ҚАЭС)) жағдайлары туралы хабарланған. ҚАЛС жедел неврологиялық үдеумен бірге сирек қайтымды бұзылу болып табылады, ол эпилепсиялық ұстамалармен, гипертензиямен, бас ауыруымен, сананың шатасуымен, соқырлықпен және басқа да көру және неврологиялық бұзылулармен қатар жүруі мүмкін («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз).

ҚАЛС диагнозы негізінен МРТ-мен (магниттік-резонанстық томография) миды көріністеу негізінде қойылады.

Жүрек айнуы, құсу, диарея, дегидратация және гематологиялық бұзылулар

Оксалиплатиннің жүрек айнуы және құсу ретінде көрінетін асқазан-ішек уыттылығы профилактикалық және/немесе емдік шама ретінде антиэметиктерді қолдануды алдын ала анықтайды («Жағымсыз әсерлері» бөлімін қараңыз).

Ауыр диарея және/немесе құсу әсіресе оксалиплатинді 5- фторурацилмен біріктіргенде сусыздануға, ішектің салданып бітелуіне, ішектің бітелуіне, гипокалиемияға, метаболизмдік ацидозға және бүйрек функциясының бұзылуына әкелуі мүмкін.

Гематологиялық уыттылық пайда болған жағдайда [нейтрофилдер саны < 1,5×10⁹/л және/немесе тромбоциттер саны < 50×10⁹/л] келесі емдеу курсы

жүргізуді гематологиялық параметрлер тиімді деңгейге жеткенге дейін тоқтата тұру керек. Толық қан көрінісін емдеуді бастағанға дейін және әрбір кейінгі курс алдында анықтау керек.

Оксалиплатинді және 5-фторурацилді енгізгеннен кейін тиісті ем қабылдауға өздерінің емдеуші дәрігеріне дереу жүгіну үшін науқастарға диарея немесе құсу, мукозит немесе стоматит және нейтропения қаупі туралы тиісінше ақпарат беру керек.

Егер нейтропениямен немесе онсыз мукозит немесе стоматит туындаса, онда келесі емді мукозиттің (немесе стоматиттің) айқындылығы төмендегенше, кемінде 1 дәрежеге дейін және/немесе нейтрофилдер саны $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ мәнге дейін қалпына келгенше тоқтата тұру керек.

Егер оксалиплатин 5-фторурацилмен біріктірілсе (фолин қышқылымен немесе онсыз) 5-фторурацилдің уыттылығына байланысты әдетте дозаны түзету ұсынылады.

4 дәрежелі диарея, 3-4 дәрежелі нейтропения (нейтрофилдер саны $< 1 \times 10^9/\text{л}$) немесе 3-4 дәрежелі тромбоцитопения (тромбоциттер саны $< 50 \times 10^9/\text{л}$) туындағанда 5-фторурацил дозасын төмендетуге қосымша оксалиплатин дозасын 85-тен 65 мг/м² дейін (метастаздық сызба) немесе 75 мг/м² дейін (адьюванттық сызба) төмендету қажет.

Респираторлық бұзылулар

Радиологиялық диагностикалау әдістерімен расталған өнімсіз жөтел, еңтігу, қырылдар немесе өкпе инфильтраты сияқты шығу тегі белгісіз респираторлық симптомдар жағдайында оксалиплатинді қабылдау өкпенің бұзылулары себебін анықтағанға және өкпенің интерстициальді ауруы ықтималдығын жоққа шығарғанға дейін тоқтатылуы тиіс ("Жағымсыз әсерлері" бөлімін қараңыз).

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясын талдаудың патологиялық нәтижелері жағдайында немесе бауыр метастазаларымен байланысты емес порталды гипертензияда шығу тегі дәрілік бауырдың қантамырлық бұзылулары өте сирек кездесуі мүмкін.

Жүктілік және лактация кезеңі

Қазіргі уақытта оксалиплатинді жүкті әйелдерде қолдану қауіпсіздігі туралы қолжетімді ақпарат жоқ. Клиникаға дейінгі деректер негізінде оксалиплатин ұсынылған емдік дозада адам шаранасын өлімге әкелуі және/немесе тератогенді әсер етуі мүмкін. Тиісінше, оксалиплатинді жүктілік кезінде және контрацепциялық дәрілерді пайдаланбайтын бала тууға қабілетті жастағы әйелдерге пайдалану ұсынылмайды. Қолдану ықтималдығы науқас әйелге оның келісімімен шарана үшін қаупі туралы ерекше ақпарат берілгеннен кейін ғана таразылануы тиіс.

Емдеу кезінде, сондай-ақ кейінгі 4 ай бойы әйелдер үшін және 6 ай бойы ерлер үшін тиісті контрацепциялық дәрілерді пайдалану қажет.

Препараттың емшек сүтіне өтуі зерттелген жоқ. Оксалиплатинмен емделген кезде бала емізуге болмайды.

Оксалиплатин фертильділікке қарсы әсер көрсетуі мүмкін.

Ұрпақ өрбіту функциясына әсері

Клиникаға дейінгі зерттеулерде оксалиплатинде геноуытты әсерлер байқалған. Оксалиплатинмен ем қабылдайтын ерлерге емдеу барысында және ем аяқталғаннан кейін 6 ай бойы балалы болуды жоспарлау ұсынылмайды. Сондай-ақ емді бастар алдында шәуһетті консервациялау ұсынылады, себебі оксалиплатин ұрпақ өрбіту функциясына қайтымсыз әсер етуі мүмкін.

Оксалиплатинмен емделген кезде әйелдер жүктіліктен аулақ болып, контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалануы тиіс.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Автокөлік пен механизмдерді басқару қабілетіне оксалиплатиннің әсеріне баға беру бойынша зерттеулер жүргізілген жоқ. Алайда, оксалиплатинмен емдеу бас айналу, жүрек айну, құсу және реакциялар жылдамдығы мен тепе-теңдік сезіміне әсер ететін басқа да неврологиялық симптомдар қаупінің жоғарылауына әкелуі мүмкін, сондықтан көлік басқару және механизмдерді пайдалану қабілетіне елеусіз немесе орташа әсер етуге қабілетті.

Көрудің бұзылуы, атап айтқанда, уақытша көрмей қалу (емдеуді тоқтатқаннан кейін қайтымды) пациенттің автокөлік пен басқа да механизмдерді басқару қабілетіне әсер етуі мүмкін. Сондықтан пациенттер осы жағымсыз реакциялардың көлік жүргізуге немесе механизмдерді басқаруға зор әсері туралы ескертілуі тиіс.

Артық дозалануы

Симптомдары: жағымсыз әсерлерінің күшеюі.

Емі: басқа уыттылықты симптоматикалық емдеумен бірге гематологиялық параметрлеріне мониторинг жүргізу керек. Антидот белгісіз.

Шығарылу түрі және қаптамасы

10 мл концентраттан көк түсті алмалы-салмалы пластмасса қақпағымен алюминий қалпақшаның көмегімен бекітілген резеңке тығыны бар I типті түссіз шыныдан жасалған құтыларға құйылған.

1 құтыдан пішінді ұяшықты қаптамаға салынған.

1 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салады.

Сақтау шарттары

Жарықтан қорғалған жерде 25 °C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Сұйылтылған ерітіндіні 2 °C-ден 8 °C-ге дейінгі температурада 48 сағат бойы, 25 °C-ден аспайтын температурада 24 сағат бойы сақтауға болады.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек! Мұздатып қатыруға болмайды!

Сақтау мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Тек стационарда қолдануға арналған

Өндіруші ұйымның атауы мен елі

«Kelun-Kazpharm» ЖШС (Келун-Казфарм), Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/а, Көкөзек ауылы

Тіркеу куәлігі иесінің атауы мен елі

«Kelun-Kazpharm» ЖШС (Келун-Казфарм), Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/а, Көкөзек ауылы

Қаптаушы ұйымның атауы мен елі

«Kelun-Kazpharm» ЖШС (Келун-Казфарм), Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/а, Көкөзек ауылы

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнімнің (тауардың) сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын ұйымның мекенжайы

«Kelun-Kazpharm» ЖШС (Келун-Казфарм), Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/а, Көкөзек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01

e-mail: kelun-kazpharm@mail.ru

Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы:

«Kelun-Kazpharm» ЖШС (Келун-Казфарм), Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/а, Көкөзек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01

e-mail: kelun-kazpharm@mail.ru