

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гидроксикарбамид

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Гидроксикарбамид

Международное непатентованное наименование: гидроксикарбамид

Лекарственная форма: капсулы

Состав:

1 капсула содержит:

Действующее вещество: гидроксикарбамид – 500,00 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 42,20 мг; натрия гидрофосфата дигидрат – 36,00 мг; лимонной кислоты моногидрат – 12,80 мг; магния стеарат – 9,00 мг.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид – 2,0000 %; желатин – до 100 %.

Состав крышечки капсулы: краситель хинолиновый желтый – 0,7500 %; краситель солнечный закат желтый – 0,0059 %; титана диоксид – 2,0000 %; желатин – до 100 %.

Описание: твердые желатиновые капсулы № 0: корпус белого цвета, крышечка желтого цвета, непрозрачные. Содержимое капсул – смесь порошка и кристаллов белого или почти белого цвета. Допускается уплотнение содержимого капсул в комки по форме капсулы, легко разрушаемое при надавливании.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства.

Код АТХ: L01XX05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия гидроксикарбамида обусловлен подавлением активности рибонуклеотидредуктазы – фермента, катализирующего реакцию превращения рибонуклеотидов в дезоксирибонуклеотиды, что приводит к подавлению синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), не оказывая влияния на рибонуклеиновую кислоту и синтез белка.

Гидроксикарбамид – антиметаболит специфического действия, селективно действующий на клетки, находящиеся в S-фазе митоза. Подавляет клеточный рост в G1-S интерфазе, что обуславливает повышение чувствительности опухолевых клеток, находящихся в G1-фазе митоза к радиоактивному излучению.

Фармакокинетика

Абсорбция

Быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Максимальная концентрация (С_{max}) в плазме крови достигается в течение 2 часов после приема гидроксикарбамида. Данных о влиянии приема пищи на всасываемость препарата нет.

Распределение

Быстро распределяется по тканям организма, проникает через гематоэнцефалический барьер. Концентрация гидроксикарбамида в ликворе составляет 10–20 % от плазменной концентрации, а концентрация в асцитической жидкости – 15–50 %. Гидроксикарбамид накапливается в лейкоцитах и эритроцитах.

Биотрансформация

Частично метаболизируется в печени.

Элиминация

Период полувыведения (T_{1/2}) составляет 3–4 часа. На 80 % гидроксикарбамид выводится почками в течение 12 часов. 50 % гидроксикарбамида выводится в неизменном виде и в небольших количествах в виде мочевины. Гидроксикарбамид также выводится через дыхательные пути в виде углерода диоксида. Через 24 ч гидроксикарбамид в плазме не определяется.

Почечная недостаточность

Поскольку гидроксимочевина выводится преимущественно через почки, необходимо снижение дозы при назначении препарата таким пациентам.

Показания к применению

Препарат Гидроксикарбамид применяется у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет по следующим показаниям:

- Хронический миелолейкоз (подготовка к лечению и симптоматическая терапия).
- Истинная полицитемия (эритремия) с высоким риском тромбоэмболических осложнений.
- Эссенциальная тромбоцитемия с высоким риском тромбоэмболических осложнений.
- Остеомиеломы.
- Злокачественные опухоли головы и шеи (за исключением рака губы) в комбинации с лучевой терапией.
- Рак шейки матки в комбинации с лучевой терапией.

Противопоказания

- гиперчувствительность к гидроксикарбамиду или к любому из вспомогательных веществ;
- беременность и период грудного вскармливания;
- лейкопения ниже 2500/мкл, тромбоцитопения ниже 100000/мкл;
- возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

С осторожностью

- печеночная и/или почечная недостаточность;
- тяжелая анемия (должна быть скомпенсирована перед началом лечения);
- пациенты после перенесенной радиотерапии или химиотерапии (возможность миелосупрессии, обострения лучевой эритемы).
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Доказано, что гидроксикарбамид обладает мутагенными и тератогенными эффектами. Женщинам детородного возраста необходимо использовать надежные методы контрацепции в период лечения гидроксикарбамидом и в течение минимум 6-ти месяцев после его завершения.

В связи с возможной генотоксичностью гидроксикарбамида пациенты мужского пола, принимающие препарат, должны быть проинформированы о необходимости надежной контрацепции во время лечения и, по меньшей мере, в течение одного года после окончания терапии.

Беременность

Применение гидроксикарбамида в период беременности противопоказано.

Период грудного вскармливания

Гидроксикарбамид проникает в грудное молоко. При необходимости применения гидроксикарбамида в период грудного вскармливания грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Азоспермия или олигоспермия, иногда обратимая, наблюдались у пациентов мужского пола. В связи с этим пациентов следует проинформировать о возможности консервации спермы перед началом терапии.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Гидроксикарбамид следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.

Препарат применяют внутрь.

При затруднении глотания капсулу можно вскрыть, высыпать содержимое в стакан воды и немедленно выпить. При этом некоторые водонерастворимые вспомогательные вещества могут оставаться на поверхности раствора.

Во время лечения препаратом следует принимать достаточно большое количество жидкости.

Гидроксикарбамид обладает цитотоксическим действием, поэтому следует соблюдать осторожность при вскрытии капсул и избегать попадания порошка из капсул на кожу (всегда надевайте непроницаемые перчатки), слизистые оболочки или вдыхания препарата. Если содержимое капсулы случайно рассыпано, следует немедленно собрать порошок салфеткой в полиэтиленовый пакет, завязать его и выбросить.

Режим дозирования

При выборе режима терапии и доз в каждом индивидуальном случае следует руководствоваться данными специальной литературы.

Резистентный хронический миелолейкоз

Непрерывная терапия. От 20 до 30 мг/кг ежедневно один раз в день внутрь.

Оценку эффективности препарата проводят после 6 недель лечения. При приемлемом клиническом ответе лечение можно продолжать неограниченно долго. Лечение следует приостановить, если содержание лейкоцитов составляет менее $2,5 \times 10^9/\text{л}$ или содержание тромбоцитов – менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Через 3 дня повторно проводят анализ крови. Лечение возобновляют тогда, когда содержание лейкоцитов и эритроцитов повышается до приемлемого уровня. Обычно восстановление содержания лейкоцитов и эритроцитов происходит достаточно быстро, в противном случае при совместном применении препарата с лучевой терапией, последняя может быть также приостановлена.

Развитие анемии, даже тяжелой, не требует прерывания курса лечения при условии адекватной терапии (трансфузия эритроцитарной массы).

Истинная полицитемия (эритремия) с высоким риском тромбоэмболических осложнений
Лечение начинают с суточной дозы 15–20 мг/кг. Дозу устанавливают индивидуально, стремясь поддержать гематокрит ниже 45 %, а количество тромбоцитов – ниже $400 \times 10^9/\text{л}$. У большинства пациентов удается достигнуть этих показателей, постоянно применяя гидроксикарбамид в суточной дозе от 500 мг до 1000 мг. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется возможность адекватно контролировать количество тромбоцитов и/или лейкоцитов или до появления резистентности или непереносимости препарата.

Эссенциальная тромбоцитемия с высоким риском тромбоэмболических осложнений
Начальная суточная доза гидроксикарбамида составляет 15 мг/кг, затем дозу подбирают так, чтобы поддерживать количество тромбоцитов на уровне ниже $600 \times 10^9/\text{л}$, не приводя при этом к уменьшению числа лейкоцитов ниже $4 \times 10^9/\text{л}$.

Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется возможность адекватно контролировать количество тромбоцитов и/или лейкоцитов или до появления резистентности или непереносимости препарата.

Остеомиелофиброз

Начальная суточная доза гидроксикарбамида составляет 15 мг/кг. Затем подбирают такую дозу, которая поддерживает количество лейкоцитов не ниже $4 \times 10^9/\text{л}$ и количество тромбоцитов не ниже $100 \times 10^9/\text{л}$.

Злокачественные опухоли головы и шеи (за исключением рака губы) в комбинации с лучевой терапией, рак шейки матки в комбинации с лучевой терапией

80 мг/кг 1 раз в сутки каждые три дня в комбинации с лучевой терапией.

Лечение препаратом начинают не менее чем за 7 дней до начала лучевой терапии и продолжают во время лучевой терапии. После лучевой терапии препарат продолжают принимать в течение неограниченного времени при строгом наблюдении за пациентами и при отсутствии у них необычных или тяжелых токсических реакций.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Поскольку у пожилых пациентов вероятность развития побочных эффектов при применении препарата выше, чем у пациентов молодого возраста, рекомендуемая доза для пациентов этой группы не должна превышать 60 мг/кг в сутки.

Пациенты с почечной недостаточностью

Поскольку гидроксикарбамид выводится преимущественно через почки, необходимо снижение дозы при применении препарата пациентами с нарушением функции почек.

Пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) препарат обычно назначается в дозе 15 мг/кг. Пациентам в терминальной стадии почечной недостаточности препарат назначается в дозе 15 мг/кг дважды, с интервалом 7 дней между приемами: первый раз – по окончании 4-часового сеанса гемодиализа, второй раз – перед проведением сеанса гемодиализа.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Указания по изменению доз у этой группы пациентов отсутствуют. Следует проводить тщательный мониторинг показателей крови у пациентов с нарушением функции печени.

Побочное действие

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов. Частота возникновения нежелательных реакций оценивается следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$),

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$),

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

Частота неизвестна: гангрена.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна: подавление функции костного мозга (лейкопения, анемия, тромбоцитопения), гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны нервной системы

Частота неизвестна: головокружение, сонливость, дезориентация, головная боль, галлюцинации, судороги, периферическая нейропатия (у ВИЧ-инфицированных пациентов, одновременно получающих антиретровирусную терапию, в частности диданозин и ставудин), повышенная утомляемость.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редко: диффузная инфильтрация легких, одышка.

Частота неизвестна: фиброз легких, интерстициальная легочная болезнь, пневмонит, альвеолит, аллергический альвеолит, кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Частота неизвестна: панкреатит, иногда с летальным исходом (у ВИЧ-инфицированных пациентов, одновременно получающих антиретровирусную терапию, в частности диданозин и ставудин); стоматит, анорексия, тошнота, рвота, диарея, запор, мукозит, диспепсия, раздражение слизистой оболочки желудка, изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частота неизвестна: гепатотоксичность, иногда с летальным исходом (у ВИЧ-инфицированных пациентов, одновременно получающих антиретровирусную терапию, в частности, диданозин и ставудин), повышение активности «печеночных» ферментов и концентрации билирубина в плазме крови, холестаз, гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Редко: алопеция, рак кожи.

Частота неизвестна: кожный васкулит, макулезно-папулезные высыпания, эритема, эритема лица и периферическая эритема, изъязвления на коже, дерматомиозитоподобные изменения кожи, эксфолиация кожи, гиперпигментация, пигментация ногтей, атрофия кожи и ногтей, шелушение, папулы фиолетового цвета, кожные токсические васкулиты (включая васкулитные изъязвления и гангрену).

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

Частота неизвестна: системная красная волчанка.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: дизурия.

Частота неизвестна: увеличение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови, повышение содержания азота, мочевины и креатинина в плазме крови, задержка мочи, интерстициальный нефрит.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Частота неизвестна: озноб, лихорадка, общее недомогание, повышение СОЭ, кожные аллергические реакции, астения, азооспермия, олигоспермия, синдром лизиса опухоли.

Описание отдельных нежелательных реакций

Случаи повышения температуры тела выше 39°C, требующие госпитализации, были отмечены одновременно с проявлениями со стороны желудочно-кишечной, респираторной, костно-мышечной, кожной или сердечно-сосудистой систем. Такая лихорадка обычно начиналась в течение 6 недель после начала терапии и быстро заканчивалась после прекращения терапии гидроксикарбамидом. При повторном назначении гидроксикарбамида лихорадка снова развивалась в течение 24 часов.

Случаи развития панкреатита и гепатотоксичности (с возможным летальным исходом), а также тяжелой периферической нейропатии отмечались у пациентов с ВИЧ, которые принимали гидроксикарбамид совместно с антиретровирусными препаратами, в частности с диданозином в комбинации со ставудином или без него.

Нежелательные реакции, наблюдаемые при одновременном применении гидроксикарбамида и лучевой терапии, такие же, как и при монотерапии препаратом, главным образом угнетение функции костного мозга (лейкопения, анемия) и раздражение слизистой оболочки желудка. Применение гидроксикарбамида может усиливать некоторые нежелательные реакции, которые наблюдаются при лучевой терапии, такие как дискомфорт в желудке и мукозит.

Передозировка

Симптомы

При применении гидроксикарбамида в дозах, в несколько раз превышающих рекомендованные, у пациентов развивались признаки острой дерматологической токсичности: болезненность, фиолетовая эритема, отек с последующим шелушением кожи ладоней и стоп, интенсивная генерализованная гиперпигментация кожи и стоматит.

Лечение

Специфический антидот не известен, лечение симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении гидроксикарбамида с другими миелосупрессивными препаратами или лучевой терапией степень подавления функции костного мозга или развитие других побочных эффектов может возрастать.

В исследованиях *in vitro* отмечено, что при одновременном применении гидроксикарбамида и цитарабина повышается цитотоксический эффект последнего.

Если в ходе комбинированной терапии отмечаются тяжелая диспепсия, тошнота, рвота или анорексия, их обычно можно купировать прерыванием применения гидроксикарбамида.

Болезненность и дискомфорт слизистых оболочек в месте облучения (мукозит) можно облегчить применением местных анестетиков и применением анальгезирующих препаратов внутрь. При тяжелом мукозите терапию гидроксикарбамидом временно прекращают; а в очень тяжелых случаях приостанавливают также лучевую терапию.

Препарат может увеличивать содержание мочевой кислоты в сыворотке крови, поэтому может потребоваться корректировка дозы препаратов, повышающих выведение мочевой кислоты из организма. Урикозурические средства увеличивают риск развития нефропатии.

Отмечены случаи появления ложноположительных результатов анализов при определении мочевины, мочевой кислоты и молочной кислоты в результате взаимодействия гидроксикарбамида и ферментов (уреазы, уриказы, лактатдегидрогеназы).

Повышенный риск развития вакциноассоциированных инфекций со смертельным исходом возможен при совместном применении гидроксикарбамида и живых вакцин. Применение живых вакцин не рекомендовано у пациентов со сниженным иммунитетом.

Особые указания

Перед каждым курсом и периодически во время лечения необходимо контролировать функции костного мозга, печени и почек. Определение гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов должно проводиться не реже 1 раза в неделю на протяжении всего периода лечения препаратом. Лечение назначают только в том случае, если содержание лейкоцитов превышает 2500/мкл, а тромбоцитов – 100000/мкл. Если в ходе лечения выявлено, что содержание лейкоцитов – менее 2500/мкл или тромбоцитов – менее 100000/мкл, лечение следует приостановить до тех пор, пока их содержание не восстановится до нормы. Тяжелая форма анемии должна быть скомпенсирована до начала лечения препаратом.

Отмечены случаи развития гемолитической анемии во время лечения гидроксикарбамидом.

У пациентов с развившейся стойкой анемией необходимо проведение теста на гемолиз. В случае диагностирования гемолитической анемии применение гидроксикарбамида следует прекратить.

Во время лечения препаратом может развиваться миелосупрессия, главным образом лейкопения. Тромбоцитопения и анемия развиваются реже и совсем редко – без предшествующей лейкопении. Миелосупрессия наиболее вероятна у пациентов после недавней предшествующей лучевой терапии или химиотерапии другими препаратами. После недавней лучевой или химиотерапии препарат должен применяться с осторожностью из-за возможного обострения пострадиационной эритемы и усиления выраженности побочных эффектов (аплазия костного мозга, диспепсия и ulcerация желудочно-кишечного тракта).

При возникновении тяжелых побочных явлений со стороны органов пищеварения (таких как тошнота, рвота, анорексия) обычно приостанавливают терапию препаратом. При боли и дискомфорте при развитии мукозита в области облучения обычно назначают местные анестетики и анальгетики для приема внутрь. В тяжелых случаях терапию препаратом временно приостанавливают, а в очень тяжелых случаях – временно отменяют сопутствующую лучевую терапию.

На ранних стадиях лечения препаратом часто наблюдается умеренный мегалобластический эритропоэз. Морфологические изменения напоминают пернициозную анемию, однако, они не связаны с дефицитом витамина В₁₂ или фолиевой кислоты. В связи с тем, что макроцитоз может маскировать дефицит фолиевой кислоты, рекомендуется регулярное определение фолиевой кислоты в сыворотке крови. Гидроксикарбамид может также замедлять клиренс железа плазмы и снижать скорость утилизации железа эритроцитами, однако, это не оказывает влияния на время жизни эритроцитов.

Случаи развития панкреатита и гепатотоксичности (с возможным смертельным исходом) отмечены у ВИЧ-инфицированных пациентов, которые принимали гидроксикарбамид совместно с антиретровирусными препаратами, в частности с диданозином (в комбинации со ставудином или без него). В связи с этим следует избегать совместного назначения этих препаратов. Также случаи развития периферической нейропатии, иногда тяжелые, отмечались у ВИЧ-инфицированных пациентов, которые принимали гидроксикарбамид, совместно с антиретровирусными препаратами, включая диданозин (в комбинации со ставудином или без него).

Во время лечения пациенты должны употреблять достаточное количество жидкости.

Может потребоваться снижение дозы препарата при нарушениях функции почек. Препарат следует применять с осторожностью у пациентов при нарушенной функции почек и печени.

Развитие интерстициальной легочной болезни, включающей легочной фиброз, инфильтрацию легких, пневмонит, альвеолит/аллергический альвеолит, было отмечено у пациентов, получавших лечение в отношении миелопролиферативных новообразований и может быть связано с летальными исходами. Пациенты с повышенной температурой, кашлем, одышкой или другими респираторными симптомами должны тщательно обследоваться, наблюдаться и получать соответствующее лечение. Прекращение терапии гидроксикарбамидом и назначение кортикостероидов способствует устранению указанных легочных симптомов.

Во время лечения препаратом у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями наблюдались кожные токсические васкулиты, включая васкулитные изъязвления и гангрену. Наиболее часто сообщалось о токсических васкулитах у пациентов, получающих или получавших в прошлом интерферон. При прогрессировании васкулитных изъязвлений применение препарата следует прекратить.

При длительном применении препарата у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями, таких как истинная полицитемия и тромбоцитопения, отмечены случаи вторичных лейкозов. При этом неизвестно, что является причиной развития вторичного лейкоза: применение гидроксикарбамида или основное заболевание.

При длительном применении гидроксикарбамида наблюдались также случаи рака кожи. Следует предупредить пациентов о необходимости защищать кожу от солнечного света и проводить самоконтроль состояния кожи. Во время плановых посещений врача следует контролировать состояние кожных покровов пациента с целью выявления возможных злокачественных изменений.

При вакцинации живыми вирусными вакцинами одновременно с терапией гидроксикарбамидом возможна активация репликации вируса вакцины и/или увеличение развития побочных реакций ввиду подавления защитных механизмов организма, вызванного применением гидроксикарбамида. Вакцинация живыми вакцинами во время применения гидроксикарбамида может привести к развитию тяжелых инфекций. Возможно также снижение иммунного ответа на введение вакцин. Следует избегать введения живых вакцин в период терапии препаратом и проконсультироваться у специалиста.

Азооспермия или олигоспермия, иногда обратимая, наблюдалась у пациентов мужского пола. В связи с этим пациентов следует проинформировать о возможности консервации спермы перед началом терапии. В связи с возможной генотоксичностью гидроксикарбамида пациенты мужского пола, принимающие препарат Гидроксикарбамид, должны быть проинформированы о необходимости надежной контрацепции во время лечения и, по меньшей мере, в течение 1 года после окончания терапии.

Вспомогательные вещества

Препарат Гидроксикарбамид содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну капсулу, то есть по сути, «не содержит натрия».

Препарат Гидроксикарбамид содержит краситель солнечный закат желтый, который может вызывать аллергические реакции. Может оказывать отрицательное влияние на активность и внимание детей.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследований по изучению влияния гидроксикарбамида на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. В случае развития побочных реакций со стороны нервной системы (головокружение и др.) при применении препарата следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами, а также от занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Капсулы 500 мг.

По 5, 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 30, 50 или 100 капсул в банку из полиэтилентерефталата или банку полипропиленовую, укупоренную крышкой полиэтиленовой с контролем первого вскрытия, с системой «нажать-повернуть» или без нее или крышкой полипропиленовой с контролем первого вскрытия, с системой «нажать-повернуть» или без нее.

Допускается свободное пространство в банке заполнять ватой медицинской гигроскопической.

На банку наклеивают этикетку.

Одну банку или 1, 2, 3, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

ООО «Озон Медика»

Россия, 445043, Самарская область, г.о. Тольятти, ТЕР. ОЭЗ ППТ, МГСТР. 3-я, здание 11, строение 1, ком. 37.

Производитель

ООО «Озон»

Россия, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Озон»

Россия, 445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru