

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по применению лекарственного препарата для медицинского применения  
АЛЬД УРАЗИМ®**

**Регистрационный номер ЛСР-003818/08**

**Наименование лекарственного препарата**

Альдуразим®

**Международное непатентованное наименование**

Ларонидаза

**Химическое название**

Рекомбинантная человеческая альфа-L- идуронидаза (rhIDU)

**Лекарственная форма**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

**Состав**

Каждый флакон 5 мл содержит:

Действующее вещество: ларонидаза - 500 ЕД (+ избыток наполнения 30 ЕД);

вспомогательные вещества: натрия хлорид; натрия дигидрофосфат моногидрат;

натрия гидрофосфат гептагидрат; полисорбат-80; вода для инъекций.

В 1 мл раствора содержится 100 ЕД (приблизительно 0,58 мг) ларонидазы. Единица активности (ЕД) определяется как гидролиз одного микромоля субстрата метилумбеллиферона (4-MUI - methylumbelliferone) за минуту. Ларонидаза является рекомбинантной формой человеческой альфа-L- идуронидазы и производится с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием клеточной культуры яичника китайского хомячка (Chinese Hamster Ovary - CHO).

**Описание**

Прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или светло-желтая жидкость.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Фармакотерапевтическая группа: Пищеварительный тракт и продукты метаболизма - ферменты.

**Код АТХ:** А16АВ05.

## **Фармакологические свойства**

### Фармакодинамика

Причиной болезней накопления мукополисахаридов является недостаточность специфических лизосомальных ферментов, необходимых для катаболизма гликозаминогликанов (ГАГ). МПС-1 (мукополисахаридоз I) является гетерогенным и поражающим различные органы и системы заболеванием, характеризующимся недостаточностью альфа-L-идуронидазы, лизосомальной гидралазы, которая катализирует гидролиз терминальных остатков альфа-L-идуроновой кислоты дерматан сульфата и гепаран сульфата. Снижение или отсутствие активности альфа-L-идуронидазы приводит к накоплению ГАГ (дерматан сульфата и гепаран сульфата) в разных типах клеток и тканей.

Ферменто-заместительная терапия предназначена для восстановления уровня энзиматической активности, достаточного для гидролиза накопленных субстратов и для предотвращения их дальнейшего накопления. После внутривенного введения ларонидаза быстро покидает системный кровоток и поглощается клетками, поступая в их лизосомы, по-видимому, через маннозо-6-фосфатные рецепторы.

Очищенная ларонидаза является гликопротеином с молекулярным весом, составляющим приблизительно 83 килодальтона. После расщепления ларонидазы по N-окончаниям в ее составе обнаруживается 628 аминокислотных остатков. Ее молекула содержит 6 сайтов (участков), связывающихся через аминогруппу (N-группу) с разными по структуре олигосахаридами.

Было произведено три клинических испытания с Альдуразимом для доказательства его эффективности и безопасности. Два клинических исследования были

сфокусированы в основном на оценке влияния препарата Альдуразим на такие системные проявления МПС I, как гепатомегалия, ограничение подвижности суставов, рестриктивное поражение легких, обструкция верхних дыхательных путей и глазная патология. Целью исследования на пациентах младше пяти лет было в основном изучить безопасность и фармакокинетику Альдуразима, но также была проведена оценка на безопасность. На настоящий момент клинические данные, демонстрирующие благоприятное воздействие препарата на неврологические проявления данного заболевания, отсутствуют.

Безопасность и эффективность Альдуразима была оценена в рандомизированном, двойном-слепом, плацебо контролируемом клиническом исследовании, фазы 3, проведенном у 45 пациентов в возрасте от 6 до 43 лет. Хотя в исследование были включены пациенты, представляющие полный спектр этого заболевания, большинство вошедших в него пациентов имели промежуточный фенотип, и только у одного пациента имел место тяжелый фенотип. В исследование включались пациенты с ФЖЕЛ (форсированной жизненной емкостью легких) менее 80% от расчетного нормального значения ФЖЕЛ (рассчитанной исходя из роста пациента), способные стоять в течение 6-ти минут и проходить 5 метров.

Пациенты еженедельно получали или Альдуразим в дозе 100 ЕД/кг массы тела или плацебо в общей сложности в течение 26 недель. Главной конечной точкой (показателем) эффективности были изменения процента ФЖЕЛ от расчетного нормального значения ФЖЕЛ и абсолютное значение расстояния, преодолеваемого во время теста с шестиминутной ходьбой. По завершении программы этого клинического исследования фазы 3 все пациенты последовательно включались в открытое продолжение данного клинического исследования, в время которого они все еженедельно получали Альдуразим в дозе 100 ЕД/кг массы тела.

После 26-ти недель лечения в группе пациентов, получавших Альдуразим, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, имелось улучшение дыхательной функции в среднем на 5,6 процентов, оцениваемое по изменению процента ФЖЕЛ от расчетного нормального значения ФЖЕЛ.

В отношении способности к ходьбе, оцениваемой с помощью теста с шестиминутной

ходьбой, было продемонстрировано увеличение проходимого расстояния в среднем на 38,1 метра по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо.

Последующие 50 недель лечения в рамках открытого продолжения этого исследования улучшение ФЖЕЛ сохранялось. Было продемонстрировано дальнейшее увеличение способности к ходьбе: по сравнению с исходом проходимое за 6 минут расстояние увеличивалось в среднем на 42,9 метра.

		Клиническое исследование фазы 3, 26 недель лечения			Продолжение клинического исследования фазы 3, всего 50 недель лечения			
		В сравнении с плацебо			В сравнении с плацебо			
			Значение Р	Доверительный интервал			Значение Р	Доверительный интервал
				(95%)				(95%)
ФЖЕЛ (проценты)	Средняя	5,6	-		Средняя	5,9	0,003	2,52-9,28
	Медиана	3,0	0,009	0,9 - 8,6	Медиана	3,4		
Тест с шестиминутной ходьбой (метры)	Средняя	38,1	-		Средняя	42,9	0,005	16,27-69,53
	Медиана	38,5	0,066	-2,0 - 79,0	Медиана	48,0		

У 80% пациентов, у которых имелось увеличение размеров печени в исходе, наблюдалась нормализация ее размеров. Происходило быстрое (за первые 4 недели) уменьшение выделения ГАГ с мочой, которое сохранялось на протяжении всего оставшегося времени исследования. К 50-ой неделе наблюдалось уменьшение содержания ГАГ в моче в среднем на 64,8%.

Во время исследования не было получено значимого улучшения в используемых показателях качества жизни. Эти показатели не были специально адаптированными для пациентов с МПС I.

В ИТТ (intent-to-treat)-популяции (в группе пациентов, распределенных для получения лечения и получивших хотя бы одну дозу изучаемого препарата) не было продемонстрировано значимого улучшения индекса апноэ-гипопноэ и объема движений в суставах. Однако данное не было достаточно мощным (по количеству пациентов) для выявления достоверности различий по этим вторичным показателям эффективности, и к тому же многие пациенты в исходе имели нормальные значения этих показателей.

Фаза 2 открытого одногодного исследования была проведена в основном для оценки безопасности и фармакокинетики Альдуразима на 20 пациентах в возрасте младше 5 лет на момент проведения (16 пациентов имели тяжелую форму заболевания, тогда как 4-е форму со средней степенью тяжести). Все пациенты получали Альдуразим в дозировке 100 Единиц на 1 кг еженедельно посредством инфузий в течении 52 недель, кроме 4 пациентов, для которых доза была увеличена до 200 Единиц на кг начиная с 26 недели исследования. Исследование было проведено до конца на 18 пациентах, 2 пациента скончались в результате сердечной недостаточности и остановки дыхания, соответственно, что не было связано с лечением.

Был зафиксирован резкий спад уровня ГАГ в моче к 13 неделе исследования, после чего уровень был восстановлен. В среднем уровень спада составил 61,3%. Объем печени всех пациентов по оценке клинического обследования был классифицирован как намного превышающий средний уровень. У 9 пациентов из 18, которые проходили обследование, объем печени был снижен до нормального уровня к 52 неделе, у остальных пациентов наблюдалось уменьшение объема печени. Эхокардиография показала легкое снижение массы левого желудочка (у 10 пациентов со средней степенью левосторонней желудочковой гипертрофии, у 7 пациентов показатели пришли в норму к 52 неделе лечения), но средний уровень фракционного выброса также снизился, оставаясь тем не менее в пределах нормы. Были зафиксированы некоторые клапанные изменения. У более молодых пациентов с тяжелой формой МПС 1 и у пациентов со средней формой тяжести наблюдалось увеличение показателей (рост и вес), которые приблизились к нормам, также было зафиксировано улучшение в умственном развитии адаптивном поведении. В свою очередь у больных более старшего возраста с более тяжелой формой МПС 1 улучшений не наблюдалось.

### Фармакокинетика

Определение фармакокинетических показателей проводилось на 1-ой, 12-ой и 26-ой неделе после внутривенного введения ларонидазы в дозе 100 ЕД/кг массы тела при продолжительности инфузии, составляющей 240 минут.

Показатель	Инфузия 1 Средняя ± SD (стандартное отклонение)	Инфузия 12 Средняя ± SD (стандартное отклонение)	Инфузия 26 Средняя ± SD (стандартное отклонение)
$C_{max}$ (ЕД/мл)	0,197 ± 0,052	0,210 ± 0,079	0,302 ± 0,089
$AUC_{\infty}$ (час·ЕД/мл)	0,930 ± 0,214	0,913 ± 0,445	1,191 ± 0,451
CL (мл/мин/кг)	1,96 ± 0,495	2,31 ± 1,13	1,68 ± 0,763
$V_z$ (л/кг)	0,604 ± 0,172	0,307 ± 0,143	0,239 ± 0,128
$V_{ss}$ (л/кг)	0,440 ± 0,125	0,252 ± 0,079	0,217 ± 0,081
$t_{1/2}$ (часы)	3,61 ± 0,894	2,02 ± 1,26	1,94 ± 1,09

С течением времени наблюдалось увеличение  $C_{max}$  (максимальной плазменной концентрации). По мере продолжения лечения происходило уменьшение объема распределения, по-видимому, связанное с образованием антител и/или уменьшением размеров печени. Фармакокинетический профиль пациентов младше 5 лет соответствовал профилю пациентов старшего возраста с меньшей степенью тяжести заболевания.

Ларонидаза является протеином, поэтому ожидается, что она будет метаболически разлагаться путем пептидного гидролиза. В связи с этим не ожидается, что нарушение функции печени окажет влияние на фармакокинетику ларонидазы в клинически значимой степени. Выделение ларонидазы почками рассматривается как малозначимый путь выведения. См. раздел "Режим дозирования и способ применения".

### **Показания к применению**

Альдуразим показан для проведения долгосрочной ферментозаместительной терапии у пациентов с подтвержденным диагнозом мукополисахаридоза I (МПС- I, недостаточности альфа-L-идуронидазы) для лечения не-неврологических проявлений этого заболевания (см. раздел "Фармакодинамика").

## **Противопоказания**

Тяжелые реакции гиперчувствительности (такие как анафилактические реакции) на активное вещество или любой дополнительный ингредиент препарата (см. разделы "Особые указания и меры предосторожности" и "Побочные эффекты").

## **Беременность и лактация**

Отсутствуют данные по использованию Альдуразима у беременных женщин. Исследования у животных не выявили прямых или косвенных неблагоприятных влияний на беременность, эмбриональное/фетальное развитие, роды и постнатальное развитие (смотри раздел "Доклинические данные"). Потенциальный риск для человека не известен.

Альдуразим не следует применять при беременности без очевидной необходимости. Ларонидаза может выделяться с материнским молоком.

Так как нет доступных данных касающихся новорожденных, получающих ларонидазу с молоком матери, рекомендуется во время лечения Альдуразимом прекратить кормление грудью.

## **Способ применения и дозы**

Лечение Альдуразимом должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения пациентов с МПС- I или с другими наследственными метаболическими заболеваниями. Введение Альдуразима должно проводиться в соответствующей клинической обстановке, при наличии оснащения, необходимого для оказания экстренной медицинской помощи.

Рекомендованный режим дозирования Альдуразима: еженедельное введение в дозе 100 ЕД/кг массы тела в виде внутривенной инфузии. Начальная скорость введения, составляющая 2 ЕД/кг/час, при хорошей переносимости может постепенно увеличиваться каждые пятнадцать минут, максимально до 43 ЕД/кг/час. Весь необходимый объем раствора должен быть введен приблизительно в течение 3-4 часов. Для получения информации о проведении

премедикации смотри раздел "Особые указания и меры предосторожности", а для получения дополнительных инструкций смотри раздел "Инструкции по использованию и обращению с препаратом".

Безопасность и эффективность Альдуразима у пациентов старше 65 лет не определялись, в связи с чем для пациентов этих возрастных групп не могут быть даны рекомендации по режиму дозирования.

Безопасность и эффективность Альдуразима у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью не определялись, в связи с чем не могут быть даны рекомендации по режиму дозирования у таких пациентов.

### **Побочное действие**

В клинических исследованиях большинство нежелательных реакций (НР) были классифицированы как связанные с инфузией реакции (СИР). НР наблюдались у 53% пациентов в исследовании 3 фазы (получали лечение менее 4 лет) и у 35% пациентов в 5 исследованиях (получали терапию менее 1 года). Некоторые СИР были тяжелыми. С течением времени количество этих реакций уменьшалось. Наиболее часто встречающимися НР были: головная боль, тошнота, боли в животе, сыпь, артралгия, боли в спине, боли в конечностях, «приливы», повышение температуры тела, реакции в месте введения препарата, повышение артериального давления, снижение насыщения крови кислородом, тахикардия и озноб. Постмаркетинговый сбор данных о СИР выявил сообщения о развитии цианоза, гипоксии, тахипноэ (учащенного дыхания), лихорадки, рвоты, озноба и эритемы, некоторые из которых были тяжелыми.

Ниже перечислены нежелательные реакции на препарат Альдуразим, выявленные в общей сложности у 45 пациентов в возрасте 5 лет и старше, длительность лечения которых составила до 4 лет, при проведении и продлении клинического исследования 3 фазы. Частоту определяли следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/10$  до  $< 1/10$ ),



нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ) и неизвестно (нельзя провести оценку по имеющимся данным). Из-за небольшого количества участвовавших в исследовании пациентов НР, выявленная у одного больного, рассматривалась как частая.

Системно-органый класс MedDRA	Очень часто	Часто	Неизвестно
Нарушения со стороны иммунной системы		Анафилактическая реакция	
Нарушения психики		Беспокойное состояние	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Парестезия, головокружение	
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия	
Нарушения со стороны сосудов	«Приливы»	Снижение АД, бледность, похолодание периферических участков тела	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и органов средостения		Респираторный ди-стресс-синдром, одышка, кашель	Цианоз, гипоксия, тахипноэ (учащение дыхания), бронхоспазм, остановка дыхания
Нарушения со стороны желудочно-кишечно-го тракта	Тошнота, боли в животе	Рвота, диарея	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь	Ангioneвротический отек, отечность лица, крапивница, зуд, холодный пот, облысение, гипергидроз	Эритема, отек лица, отек гортани, периферические отеки
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артропатия, артралгия, боли в спине, боли в конечностях	Костно-мышечная боль	
Общие нарушения и нарушения в месте введения	Повышение температуры тела, реакции в месте	Озноб, ощущение жара, ощущение холода, усталость, гриппоподобное состояние	экстравазация

	введения		
По результатам исследований		Повышение температуры тела, снижение насыщения крови кислородом	

У единственного пациента с ранее перенесенным заболеванием дыхательной системы развилась тяжелая реакция на введение препарата через три часа после начала инфузии (на 62-ой неделе лечения): крапивница и обструкция дыхательных путей, потребовавшая проведения трахеостомии. При обследовании у этого пациента была выявлена положительная реакция на IgE.

Кроме того, у нескольких пациентов с тяжелым МПС-1 с поражением верхних дыхательных путей и легких развились тяжелые реакции: бронхоспазм, остановка дыхания и отек лица.

Применение в педиатрии. Ниже приведены НР (легкой и средней степени тяжести) выявленные при проведении исследований 2 фазы в общей сложности у 20 пациентов в возрасте до 5 лет с тяжелой формой фенотипа МПС-1, когда продолжительность лечения Альдуразимом составила до 12 месяцев.

Системно-органный класс MedDRA	Предпочтительный термин MedDRA	Частота
Нарушения со стороны сердца	Тахикардия	Очень часто
Общие нарушения и нарушения в месте введения	Повышение температуры тела	Очень часто
	Озноб	Очень часто
По результатам исследований	Повышение АД	Очень часто
	Снижение насыщения крови кислородом	Очень часто

В 4 фазе исследований у 33 пациентов с МПС-1 применялось 4 режима дозирования: 100 ЕД/кг в/в один раз в неделю (рекомендуемая доза), 200

ЕД/кг в/в один раз в две недели и 300 ЕД/кг в/в один раз в две недели.

У пациентов, получавших Альдуразим в рекомендуемой дозе, частота НР и СИР была наименьшей. Тип СИР, выявленных в данном исследовании, не отличался от типа СИР, зафиксированных в других клинических исследованиях.

### **Передозировка**

Не сообщалось ни об одном случае передозировки.

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий**

С данным лекарственным препаратом исследований по взаимодействию не проводилось. Исходя из метаболизма ларонидазы, она является маловероятным кандидатом для взаимодействий, опосредуемых через Цитохром Р450.

Альдуразим не должен вводиться одновременно с хлорохином или прокаинам, так как при этом имеется потенциальный риск нарушения внутриклеточного поглощения ларонидазы.

### **Несовместимости**

В связи с отсутствием исследований по совместимости, этот препарат не должен смешиваться с другими лекарственными средствами, за исключением указанных в разделе "Инструкции по использованию и обращению с препаратом".

### **Особые указания**

У пациентов, получающих лечение Альдуразимом, могут развиваться связанные с инфузией реакции (СИР), определяемые как любое связанное с инфузией нежелательное событие, происходящее или во время инфузии или в течение дня проведения инфузии (см. раздел "Побочные эффекты"). Некоторые связанные с инфузией реакции могут быть тяжелыми (см. далее).

Пациенты, получающие лечение Альдуразимом, должны быть под постоянным медицинским наблюдением и следует сообщать обо всех случаях возникновения

связанных с инфузией реакций, отсроченных реакций и возможных иммунологических реакций. Следует регулярно определять наличие антител и сообщать о результатах этих исследований.

У пациентов с указаниями анамнеза на предшествующие тяжелые поражения верхних дыхательных путей наблюдались тяжелые связанные с инфузией реакции (СИР), в связи с чем следует особенно тщательно следить за состоянием этих пациентов, а введение Альдуразима таким пациентам должно проводиться в соответствующей клинической обстановке, при наличии оснащения, необходимого для оказания экстренной медицинской помощи.

По данным клинического исследования фазы 3 почти у всех пациентов происходило образование антител класса IgG к ларонидазе, в основном в течение первых трех месяцев от начала лечения. Пациенты, у которых произошло образование антител или появились симптомы связанных с инфузией реакций, лечение ларонидазой должно проводиться с осторожностью (см. разделы "Противопоказания" и "Побочные эффекты"). В клиническом исследовании фазы 3 связанные с инфузией реакции обычно нивелировались с помощью уменьшения скорости инфузии и проведения пациентам премедикации антигистаминными и/или антипиретиками (парацетамол или ибупрофен), что давало возможность пациенту продолжать лечение.

В связи с малым опытом возобновления лечения после длительного перерыва в таких случаях следует соблюдать осторожность в связи с повышенным риском развития реакций гиперчувствительности.

При начале лечения Альдуразимом или при возобновлении прерванного лечения рекомендуется проведение премедикации (антигистаминными средствами и /или антипиретиками) приблизительно за 60 минут до начала инфузии для сведения к минимуму возможности возникновения связанных с инфузией реакций. При наличии клинических показаний может быть рассмотрен вопрос о проведении медикаментозной премедикации с последующей инфузией Альдуразима.

В случае развития легких или умеренно выраженных связанных с инфузией реакций следует рассмотреть вопрос о проведении лечения антигистаминными средствами и парацетамолом/ибупрофеном и/или уменьшении скорости инфузии в два раза, по сравнению со скоростью инфузии, при которой возникла эта реакция.

В случае развития однократной тяжелой связанной с инфузией реакции инфузия должна быть прекращена до разрешения симптомов и должен быть рассмотрен вопрос о проведении лечения антигистаминными средствами и парацетамолом/ибупрофеном. Эта инфузия может быть возобновлена с уменьшением скорости введения до 1/2 - 1/4 от скорости введения, при которой эта реакция возникла.

В случае развития повторной умеренно выраженной связанной с инфузией реакции или проведения провокационной пробы после однократной тяжелой связанной с инфузией реакции следует рассмотреть вопрос о проведении премедикации (антигистаминные и парацетамол/ибупрофен или кортикостероиды), а скорость инфузии должна быть уменьшена до 1/2 - 1/4 от скорости инфузии, при которой возникла предшествующая реакция.

Как и при внутривенном введении любого другого белкового препарата возможно развитие тяжелых реакций гиперчувствительности аллергического типа.

При появлении этих реакций рекомендуется немедленное прекращение введения Альдуразима и должно быть начато соответствующее лечение, при котором необходимо следовать современным стандартам оказания экстренной медицинской помощи.

Исследований у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью не проводилось.

### **Форма выпуска**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 ЕД/мл. По 5 мл концентрата во флаконах из прозрачного бесцветного стекла типа I (Ф.

США/ЕФ), закрытые силиконизированными пробками из бутилкаучука под алюминиевой обкаткой, на которые надеты пластиковые колпачки из полипропилена. По 1, 10 или 25 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

### **Хранение**

Хранить при температуре от 2 до 8°C.

### **Срок годности**

Невскрытые флаконы: 3 года

Разведенные растворы:

С точки зрения микробиологической безопасности препарат должен быть использован сразу же после приготовления. Если препарат не был использован сразу же после приготовления, то он может храниться не более 24 часов при температуре 2°C - 8°C при условии, что разведение препарата было проведено в контролируемых и валидированных асептических условиях.

### **Условия отпуска из аптек**

Лекарственный препарат отпускается только по рецепту врача.

### **Влияние на способность к управлению автомобилем и использованию механизмов**

Не проводилось исследований по влиянию на способность к управлению автомобилем и использованию механизмов.

### **Инструкции по использованию и обращению с препаратом**

Каждый флакон Альдуразима предназначен только для однократного использования. Для приготовления инфузионного раствора концентрат должен быть разведен с соблюдением правил асептики инфузионным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0.9%). Введение разведенного раствора Альдуразима рекомендуется проводить через систему для внутривенных инфузий с

вмонтированным в линию фильтром с диаметром пор 0,2 мкм.

### **Доклинические данные по безопасности**

Доклинические данные, полученные с помощью исследований по фармакологии безопасности, токсичности однократной дозы, токсичности повторных доз и репродуктивной токсичности, не выявили особой опасности для человека. Не ожидается наличия у препарата генотоксического или канцерогенного действия.

### **Инструкции по подготовке инфузии (соблюдайте правила асептики)**

- Определите необходимое для разведения количество флаконов, исходя из индивидуального веса пациента. Извлеките необходимое количество флаконов из холодильника приблизительно на 20 минут раньше для того, чтобы они могли нагреться до комнатной температуры.
- Перед разведением визуально проверьте каждый флакон на наличие твердых частиц или изменение окраски раствора. Прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или бледно-желтого цвета раствор не должен содержать видимых твердых частиц. Не используйте флаконы, содержащие твердые частицы или имеющие измененную окраску раствора.
- Определите общий объем инфузии на основании индивидуального веса пациентов составляющий или 100 мл (если вес тела пациента меньше или равен 20 кг) или 250 мл (если вес тела пациента больше 20 кг) инфузионного раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%).
- Извлеките из флакона и вылейте в отходы объем натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%), равный общему объему Альдуразима, который должен быть добавлен.

- Извлеките необходимые объемы из флаконов Альдуразима, объединяя извлеченные объемы.
- Добавьте объединенные объемы Альдуразима в инфузионный раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%).
- Осторожно перемешайте инфузионный раствор.
- Перед использованием визуально проверьте раствор на присутствие твердых частиц. Должны использоваться только прозрачные и бесцветные растворы, не содержащие видимых твердых частиц.

Любое количество неиспользованного препарата или расходные материалы должны уничтожаться в соответствии с требованиями, имеющимися в данной стране.

**Владелец регистрационного удостоверения:**

Джензайм Европа Б.В., Нидерланды

Гуимиир 10, 1411 ДД Наарден, Нидерланды

**Фирма-производитель (выпускающий контроль качества):**

Джензайм Лтд., Великобритания

37 Холлэндс Роуд, Хаверхилл, Суффолк, СВ9 8PU, Великобритания

**Производитель готовой лекарственной формы:**

Джубилан ХолистерСтир ЛЛС, США

Ветгер Фарма-Фертигунг ГмбХ энд Ко.КГ, Германия

**Претензии потребителей направлять по адресу:**

125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Телефон: (495) 721-14-00.

Факс: (495) 721-14-11.