

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата

### ЦЕРЕЗИМ® (CEREZYME®)

**Регистрационный номер:** П N013386/01

**Торговое название:** ЦЕРЕЗИМ®

**Международное непатентованное название:** имиглюцераза

**Лекарственная форма:**

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

#### **Состав**

Каждый флакон содержит:

*Активный ингредиент:* имиглюцераза\*\* 400 ЕД\*.

*Вспомогательные вещества:* маннитол, натрия цитрата дигидрат, лимонной кислоты моногидрат, полисорбат 80.

\* ЕД обозначает количество фермента, которое катализирует гидролиз 1 микромоля синтетического субстрата пара-нитрофенил β-D-глюкопиранозида (pNP-Glc) за 1 минуту при температуре 37°C.

\*\* Имиглюцераза – это модифицированная форма кислой β –глюкозидазы человека, продуцируемая клетками яичников китайских хомячков с помощью рекомбинантной ДНК-технологии, с маннозной модификацией для направленного взаимодействия с макрофагами.

#### **Описание:**

Лиофилизированный порошок или лиофилизат белого или почти белого цвета.

#### **Описание восстановленного раствора:**

Прозрачная бесцветная жидкость без посторонних включений.

**Фармакотерапевтическая группа:** фермент-имиглюцераза

АТХ код: A16AB02

#### **Фармакологические свойства**

##### **Фармакодинамика**

Болезнь Гоше – редкое аутосомно-рецессивное метаболическое заболевание, вызванное недостаточностью лизосомального фермента - кислой β-глюкозидазы. Этот фермент катализирует реакцию гидролиза глюкозилцерамида, ключевого компонента липидной

структуры клеточных мембран, до глюкозы и церамида. У пациентов с болезнью Гоше происходит недостаточный распад глюкозилцерамида, что приводит к накоплению большого количества данного субстрата в лизосомах макрофагов (они называются «клетками Гоше»), вследствие чего возникают распространенные вторичные патологические изменения.

Клетки Гоше обычно обнаруживаются в печени, селезенке и костном мозге, иногда - в легких, почках и кишечнике. С клинической точки зрения, болезнь Гоше характеризуется гетерогенным фенотипическим спектром. Наиболее частыми проявлениями заболевания являются гепатоспленомегалия, тромбоцитопения, анемия и патологические изменения костной ткани. Эти изменения часто являются наиболее инвалидизирующими проявлениями болезни Гоше. Они включают: инфильтрацию костного мозга, остеонекроз, боль в костях и костные кризы, остеопению и остеопороз, патологические переломы и нарушение роста костей. Болезнь Гоше связана с повышенной продукцией глюкозы и повышенной степенью энергетических затрат в покое, что может вносить вклад в появление повышенной утомляемости и развитие кахексии. У пациентов с болезнью Гоше также могут быть слабо выраженные воспалительные изменения. Кроме того, болезнь Гоше связана с повышенным риском развития диспротеинемии в форме гипергаммаглобулинемии, поликлональной гаммапатии, моноклональной гаммапатии неустановленной этиологии и миеломной болезни. Как правило, течение болезни Гоше характеризуется прогрессированием с риском развития необратимых осложнений, с течением времени появляющихся со стороны различных органов. Клинические проявления болезни Гоше могут неблагоприятно сказываться на качестве жизни. Болезнь Гоше характеризуется проблемой повышенной заболеваемости и ранней смертности. При появлении признаков и симптомов в детском возрасте, как правило, заболевание протекает тяжелее. У детей болезнь Гоше может привести к задержке роста и полового развития.

Имиглюцераза (рекомбинантная макрофаг-таргетированная  $\beta$ -глюкозидаза) замещает недостаток фермента, гидролизует глюкозилцерамид, таким образом купируя начальные патофизиологические изменения и предотвращая развитие вторичных патологических проявлений заболевания. Церезим приводит к уменьшению размеров селезенки и печени, улучшает или нормализует уровень тромбоцитов и эритроцитов в крови, улучшает или нормализует минеральную плотность костей и снижает инфильтрацию костного мозга, а также ослабляет или купирует боль в костях и костные кризы. Церезим снижает степень энергетических затрат в покое. Было показано, что он улучшает как ментальные, так и физические характеристики качества жизни пациентов с болезнью Гоше. Церезим

снижает уровень хитотриозидазы - биомаркера накопления глюкозилцерамида в макрофагах и ответа на проводимую терапию. При применении у детей Церезим приводит к нормальному половому развитию и наверстыванию роста, что во взрослом возрасте проявляется нормальным ростом и нормальной минеральной плотностью костной ткани.

Скорость и степень выраженности реакции на лечение Церезимом зависит от дозы. Как правило, улучшения со стороны систем органов быстрее появляются в системах с более высокой скоростью метаболизма, например, - со стороны системы крови, по сравнению с теми, где этот процесс происходит медленнее, - как, например, костная ткань.

В регистре пациентов с болезнью Гоше Объединенной международной группы по изучению болезни Гоше (ICGG) анализ большой группы пациентов (n=528) с болезнью Гоше 1 типа показал эффект Церезима, зависимый от времени и дозы, в отношении гематологических и висцеральных проявлений (число тромбоцитов, концентрация гемоглобина, размер печени и селезенки) в дозах, составлявших 15, 30 и 60 ЕД/кг однократно раз в 2 недели. Пациенты, получавшие 60 ЕД/кг раз в 2 недели продемонстрировали более быстрое улучшение и наибольший максимальный эффект лечения по сравнению с пациентами, получавшими более низкие дозы.

Сходным образом, в регистре пациентов с болезнью Гоше (ICGG) анализ минеральной плотности костной ткани с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) показал, что у 342 пациентов после 8 лет терапии был достигнут нормальный уровень минеральной плотности костной ткани при применении дозы Церезима, равной 60 ЕД/кг однократно раз в 2 недели, но этого не было отмечено при более низких дозах – 15 и 30 ЕД/кг однократно раз в 2 недели (Wenstrup и др., 2007).

В исследовании по оценке 2 групп пациентов, получавших средние дозы в 80 ЕД/кг и 30 ЕД/кг раз в 4 недели, среди пациентов, степень инфильтрации костного мозга  $\geq 6$ , у большего числа в группе с более высокой дозой (33%; n=22) было достигнуто снижение инфильтрации на 2 балла после 24 месяцев терапии Церезимом по сравнению с группой, получавшей более низкую дозу (10%; n=13) (de Fost и др., 2006).

Терапия Церезимом в дозе 60 ЕД/кг однократно раз в 2 недели привела к снижению выраженности болей в спине по прошествии 3 месяцев, в течение 12 месяцев уменьшилась выраженность костных кризов, а минеральная плотность костной ткани улучшилась в течение 24 месяцев терапии (Sims и др., 2008).

Врачам и медицинским работникам рекомендуется регистрировать пациентов с болезнью Гоше, включая тех, у которых были отмечены хронические нейропатические проявления данного заболевания, в регистре пациентов с болезнью Гоше

Объединенной международной группы по изучению болезни Гоше (ICGG). В данном регистре собраны анонимные данные по пациентам. Целью создания регистра пациентов с болезнью Гоше (ICGG) было улучшение понимания болезни Гоше и оценка эффективности ферментозаместительной терапии, в конечном итоге являясь предпосылкой повышения безопасности и эффективности применения Церезима.

### **Фармакокинетика**

В результате внутривенных инфузий 4 доз имиглюцеразы (7,5, 15, 30, 60 ЕД/кг массы тела) в течение 1 часа, устойчивая ферментная активность достигалась к 30 минуте. После инфузии ферментная активность в плазме быстро снижалась с периодом полувыведения от 3,6 до 10,4 минут. Плазменный клиренс варьировал от 9,8 до 20,3 мл/мин/кг (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение,  $14,5 \pm 4,0$  мл/мин/кг). Объем распределения в пересчете на вес пациента, колебался от 0,09 до 0,15 л/кг (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение,  $0,12 \pm 0,02$  л/кг). Вероятно, эти показатели не зависят от дозы или продолжительности инфузии, однако, каждую дозу и скорость инфузии изучали только у 1 или 2 пациентов.

### **Показания к применению**

Для длительной ферменто-заместительной терапии у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Гоше первого типа (без нейронопатических проявлений) или третьего типа (с хроническими нейронопатическими проявлениями), у которых имеются клинически значимые не неврологические проявления данного заболевания.

К не неврологическим проявлениям болезни Гоше относятся один или более из следующих симптомов:

- анемия (после исключения других причин, таких, как дефицит железа)
- тромбоцитопения
- костные заболевания (после исключения других причин, таких как дефицит витамина D)
- гепатомегалия или спленомегалия

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к активному ингредиенту или другим компонентам препарата.

## **С осторожностью**

Следует соблюдать осторожность при введении препарата пациентам, у которых наблюдается образование антител или симптомов повышенной чувствительности к Церезазе (альглюцеразе).

## **Влияние на фертильность, применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Ограниченное количество имеющихся данных об исходах 150 беременностей (главным образом основанных на спонтанных сообщениях и литературных данных) свидетельствует о том, что применение Церезима помогает контролировать болезнь Гоше во время беременности. Кроме того, эти данные не подтвердили наличия токсического действия Церезима на плод, вызывающего мальформации, хотя статистических данных было мало. Сообщения о гибели плода поступали редко и точно неизвестно, были ли эти случаи связаны с применением Церезима, или обусловлены наличием болезни Гоше.

Доклинических исследований на животных в отношении оценки влияния Церезима на беременность, развитие эмбриона/плода, роды и постнатальное развитие не проводилось. Нет сведений о том, проникает ли Церезим через плаценту к развивающемуся плоду.

В каждом случае у беременных пациенток с болезнью Гоше и у тех, кто планирует беременность, необходима оценка соотношения риск-ожидаемая польза лечения. У забеременевших пациенток с болезнью Гоше может возникнуть период повышения активности заболевания во время беременности и в послеродовой период, что проявляется повышенным риском развития изменений со стороны костей, обострением цитопении, кровотечениями и повышением необходимости в гемотрансфузии. Как известно, беременность и грудное вскармливание оказывают стрессовое влияние на обмен кальция у матери и ускоряют процесс ремоделирования костной ткани. Это может вносить вклад в степень выраженности костных изменений при болезни Гоше.

Женщинам, не получавшим лечения, необходимо порекомендовать рассмотреть вопрос о начале терапии до зачатия с целью достижения оптимального уровня общего состояния. У женщин, получающих Церезим, должен быть рассмотрен вопрос о продолжении терапии на протяжении всей беременности. Для индивидуального подбора дозы в соответствии с потребностями пациентки и ее реакцией на лечение необходим тщательный контроль течения беременности и клинических проявлений болезни Гоше.

Нет данных о том, проникает ли действующее вещество препарата в грудное молоко или нет, однако, вероятнее всего данный фермент все-таки поступает в желудочно-кишечный тракт ребенка.

## **Способ применения и дозы**

Для внутривенной инфузии.

Каждый флакон Церезима предназначен только для однократного применения.

После восстановления и разведения препарат вводят путем в/в инфузий. При первых инфузиях Церезим необходимо вводить со скоростью, не превышающей 0,5 ЕД/кг/мин.

Впоследствии скорость инфузии можно увеличить, но не более чем до

1 ЕД/кг/мин. Увеличение скорости инфузии должно проводиться под наблюдением медицинского работника.

Инфузию Церезима можно проводить в домашних условиях у пациентов, у которых отмечалась хорошая реакция на введение препарата в течение нескольких месяцев.

Решение о возможности введения препарата дома принимается после получения соответствующей оценки и рекомендаций лечащего врача. Инфузия Церезима самим пациентом или лицом, осуществляющим уход, требует подготовки, проводимой медицинским работником в условиях клиники. Пациенту или лицу, осуществляющему за ним уход, объясняется техника проведения инфузии и необходимость ведения дневника.

Пациентам, у которых появились нежелательные явления в ходе инфузии, необходимо немедленно **прекратить инфузию** и обратиться за медицинской помощью. Для последующих инфузий могут потребоваться условия клиники. Доза и частота инфузий не должны изменяться при проведении их дома, а также не должны изменяться без наблюдения медицинского работника.

Вследствие гетерогенности и мультисистемной природы болезни Гоше режим дозирования должен быть индивидуальным для каждого пациента и основываться на всесторонней оценке клинических проявлений заболевания. Только после четкого определения индивидуальной реакции пациента на лечение (в отношении всех соответствующих клинических проявлений заболевания) может быть проведена коррекция дозы и частоты введения препарата либо для поддержания уже достигнутых оптимальных показателей клинического состояния, либо для последующего улучшения тех клинических показателей, которые еще не были нормализованы.

Различные режимы дозирования продемонстрировали эффективность в отношении некоторых или всех не неврологических проявлений заболевания. Применение начальных доз

60 ЕД/кг однократно каждые 2 недели продемонстрировало улучшение гематологических и висцеральных параметров в течение 6 месяцев терапии, а продолжение лечения приводило к приостановлению прогрессирования или уменьшало выраженность костных

поражений. Применение доз по 15 ЕД/кг однократно каждые 2 недели продемонстрировало улучшение гематологических показателей и сокращение органомегалии, но не влияло на параметры костной системы. Обычная частота инфузий составляет один раз в 2 недели; это та частота, в отношении которой приведено большинство данных.

Обычно частота инфузий составляет один раз в 2 недели. Исследование поддерживающей терапии раз в 4 недели (Q4) в той же суммарной дозе, что и при терапии раз в 2 недели (Q2), было проведено у взрослых пациентов с устойчивыми остаточными проявлениями болезни Гоше 1 типа. Изменения в уровне гемоглобина, числе тромбоцитов, размере селезенки и печени, показателе костных кризов и изменений со стороны костной ткани по сравнению с исходными значениями составляли предварительно определенную комбинированную конечную точку исследования; достижение и поддержание установленного положительного терапевтического эффекта по гематологическим и висцеральным проявлениям болезни Гоше составляли дополнительную конечную точку. 63% пациентов, получавших режим Q4, и 81%, получавших Q2, соответствовали комбинированной конечной точке при оценке через 24 месяца; различия не были статистически достоверны при доверительном интервале 95% (-0,357; 0,058). 89% пациентов, получавших терапию в режиме Q4, и 100%, получавших в режиме Q2, соответствовали конечной точке, основанной на положительном терапевтическом эффекте; различия не были статистически достоверны при доверительном интервале 95% (-0,231; 0,060). Режим Q4 может быть терапевтически обоснован для некоторых взрослых пациентов с устойчивыми остаточными проявлениями болезни Гоше 1 типа, но в данный момент имеется мало клинических данных.

#### *Применение у детей*

Нет необходимости в специальном подборе дозы для детей.

Исследований эффективности препарата в отношении неврологических симптомов у пациентов с хроническими нейропатическими проявлениями болезни Гоше не проводилось, поэтому специальный режим дозирования для лечения этих проявлений не установлен.

Необходимо регулярно оценивать реакцию пациентов на лечение и корректировать применяемые дозы (увеличивать или снижать) на основании всесторонней оценки реакции пациента в отношении всех клинических проявлений заболевания. Только после четкого определения и стабилизации индивидуальной реакции пациента на лечение (в

отношении всех соответствующих клинических проявлений заболевания), может быть проведена коррекция дозы для продолжения эффективного лечения, при условии продолжения тщательного наблюдения за реакцией пациента на лечение и общим состоянием его здоровья. Обычно интервалы между контрольными обследованиями пациента составляют от 6 до 12 месяцев.

#### Инструкция по восстановлению и разведению препарата

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий восстанавливают водой для инъекций с последующим разведением с помощью 0,9 % раствора натрия хлорида для в/в инъекций и затем вводят путем в/в инфузии.

На основании индивидуального для пациента режима дозирования необходимо определить число флаконов, содержимое которых должно быть восстановлено, и достать их из холодильника.

В некоторых случаях допускается небольшое изменение дозы во избежание неполного использования содержимого флаконов. Дозы могут округляться до наиболее близкой величины, соответствующей числу полных флаконов, но так, чтобы ежемесячно вводимая доза существенно не изменялась.

Восстановление и разведение препарата должны проводиться в асептических условиях.

#### Восстановление

Содержимое каждого флакона восстанавливают добавлением 10,2 мл воды для инъекций, избегая введения воды для инъекций сильной струей, после чего осторожно перемешивают раствор, не допуская образования пены. Объем восстановленного раствора составляет 10,6 мл, а рН восстановленного раствора — приблизительно 6,1.

Восстановленный раствор должен быть прозрачным, бесцветным и не должен содержать посторонних частиц. После восстановления необходимо сразу же развести содержимое флаконов. Перед разведением необходимо провести визуальный осмотр восстановленного раствора на наличие посторонних частиц и изменение цвета. Нельзя использовать флаконы при наличии в полученном растворе посторонних частиц или при изменении цвета раствора. После восстановления содержимое флаконов сразу разводится, препарат не хранится для последующего применения.

#### Разведение

Восстановленный раствор содержит 40 ЕД имиглюцеразы в 1 мл. Извлекается 10,0 мл восстановленного раствора из каждого флакона, полученный объем объединяется, затем его разводят 0,9% раствором хлорида натрия для в/в инъекций до общего объема 100–200

мл. Полученный раствор осторожно перемешивают.

### Побочное действие

Ниже представлены нежелательные реакции, классифицированные по системам органов и частоте возникновения (часто – от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ , нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ) и редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ )). В каждой группе нежелательные реакции перечислены в порядке уменьшения степени их тяжести.

Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	Головокружение, головная боль, парестезия*
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Тахикардия*, цианоз*
Нарушения со стороны сосудистой системы	Нечасто	Приливы*, гипотензия*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Одышка*, кашель*
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Нечасто	Рвота, тошнота, спастические боли в животе, диарея
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Реакции гиперчувствительности
	Редко	Анафилактические реакции
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Крапивница/ангионевротический отек*, зуд*, сыпь*
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Нечасто	Артралгия, боли в спине*
Общие расстройства и нежелательные реакции в месте введения препарата	Нечасто	Чувство дискомфорта, жжение и отек в месте инъекции, стерильный абсцесс в месте инъекции, дискомфорт в области грудной клетки*, лихорадка, озноб, чувство

Всего приблизительно у 3% пациентов были выявлены симптомы, свидетельствующие о гиперчувствительности (обозначенные \* в таблице выше). Они были зарегистрированы в ходе инфузий или сразу после них. Как правило, такие симптомы купируются применением антигистаминных препаратов и/или глюкокортикоидов. Пациентам следует порекомендовать прекратить инфузию препарата и связаться с лечащим врачом при появлении таких симптомов.

### **Передозировка**

О случаях передозировки препарата не сообщалось. У пациентов использовались дозировки до 240 ЕД/кг однократно раз в две недели.

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

Исследований взаимодействия препарата не проводилось. Поэтому препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

### **Особые указания**

При ведении пациентов с болезнью Гоше лечащим врачам необходимо консультироваться с врачами, имеющими опыт терапии данной патологии.

Врачам и медицинским работникам рекомендуется регистрировать пациентов с болезнью Гоше, включая тех, у которых были отмечены нейропатические проявления данного заболевания, в регистре пациентов с болезнью Гоше Объединенной международной группы по изучению болезни Гоше (ICGG). Данный лекарственный препарат содержит натрий и вводится внутривенно после разведения в 0,9% растворе хлорида натрия. После разведения раствор содержит 1,24 ммоль натрия (400 ЕД/10 мл).

Это необходимо принимать во внимание пациентам, находящимся на диете с ограничением соли.

Разведенный раствор рекомендуется вводить через проходной фильтр, обладающий низкой белковосвязывающей активностью, с диаметром пор 0,2 мкм для удаления частиц белка, что не приведет к снижению активности имиглюцеразы. Разведенный раствор рекомендуется вводить пациенту сразу или не позднее 3 ч после его приготовления.

Разведенный 0,9% раствором натрия хлорида раствор препарата сохраняет свою химическую стабильность в течение 24 ч при хранении при температуре 2–8 °С в защищенном от света месте, однако, микробиологическая безопасность зависит от соблюдения асептических условий при восстановлении и разведении препарата.

### Гиперчувствительность

Данные, полученные с использованием скринингового иммуносорбентного ферментного анализа (ELISA) и подтвержденные в ходе радиоиммунопреципитационного анализа, свидетельствуют о том, что в течение первого года терапии IgG-антитела к имиглуцеразе образуются приблизительно у 15% пациентов, получающих терапию. Предполагают, что формирование IgG-антител у таких пациентов вероятнее всего происходит в течение первых 6 месяцев терапии, и что после 12 месяцев терапии антитела к Церезиму образуются редко. В связи с этим при подозрении на снижение ответа на терапию рекомендуется проводить периодический мониторинг уровня IgG-антител к имиглуцеразе. У пациентов, имеющих антитела к имиглуцеразе, существует более высокий риск развития реакций повышенной чувствительности. Если у пациента развиваются предполагаемые реакции повышенной чувствительности, рекомендуется провести исследование на наличие антител к имиглуцеразе. Как и при применении других внутривенных протеинсодержащих препаратов, возможно развитие тяжелых реакций повышенной чувствительности аллергического типа, но они возникают редко. При возникновении таких реакций следует немедленно прекратить инфузию Церезима и предпринять соответствующие меры. Необходимо соблюдать действующие медицинские стандарты неотложной терапии.

Если у пациентов было зарегистрировано образование антител к Церезазе (альглуцеразе) или появление симптомов гиперчувствительности, лечение Церезимом (имиглуцеразой) должно проводиться с осторожностью.

### Легочная гипертензия.

Легочная гипертензия является известным осложнением болезни Гоше. Пациенты со спленэктомией в анамнезе имеют повышенный риск развития легочной гипертензии. Лечение Церезимом в большинстве случаев снижает потребность в проведении спленэктомии, а раннее начало терапии Церезимом снижало риск развития легочной гипертензии. Рекомендовано регулярное обследование на предмет выявления симптомов легочной гипертензии после постановки диагноза болезнь Гоше и в дальнейшем. Пациенты, которым поставлен диагноз легочная гипертензия, в частности, должны получать адекватные дозы Церезима для контроля болезни Гоше, а также у них должна проводиться оценка на предмет необходимости применения специальной терапии для лечения легочной гипертензии.

### **Влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться механизмами**

Церезим® не влияет или несущественно влияет на способность управлять автомобилем и

пользоваться механизмами.

### **Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 400 ЕД во флаконах из стекла типа I, емкостью 20 мл, закрывающихся пробкой из силиконизированного бутила и алюминиевой крышкой, на которую надет пластиковый колпачок. Каждый флакон с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре 2°C - 8°C (в холодильнике).

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

### **Наименование производителя и адрес места производства:**

#### ***Производство, первичная упаковка:***

Джензайм Ирландия Лимитед

ИДА Индастриал Парк, Олд Килмиден Роуд, Уотефорд, Ирландия

#### ***Вторичная (потребительская) упаковка и выпускающий контроль качества:***

Джензайм Лтд.

Холлэндс Роуд 37, Хаверхилл

Суффолк СВ9 8PU, Великобритания

Джензайм Ирландия Лимитед

ИДА Индастриал Парк, Олд Килмиден Роуд, Уотефорд, Ирландия

#### ***Претензии потребителей направлять по адресу:***

Представительство АО «Санофи-авентис групп»

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

телефон: (495) 721-14-00,

факс: (495) 721-14-11.

***В случае упаковки препарата Церезим®<sup>®</sup>, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 400 ЕД на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»:***

**Наименование и адрес места производства:**

***Производство, первичная упаковка:***

Джензайм Ирландия Лимитед

ИДА Индастриал Парк, Олд Килмиден Роуд, Уотфорд, Ирландия

***Вторичная (потребительская) упаковка и выпускающий контроль качества:***

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»

450077, Россия, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28.

***Претензии потребителей направлять по адресу:***

ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА»

450077, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28, тел./факс:

(347) 272 92 85,

[www.pharmstd.ru](http://www.pharmstd.ru)