

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

МИР 19®

лиофилизат для приготовления раствора для ингаляций, 0,088 мг

Федеральное государственное унитарное предприятие
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин
и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов»
Федерального медико-биологического агентства
(ФГУП СПбНИИВС ФМБА России), Россия

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « ____ » _____ 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре регистрации препаратов, предназначенных для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайных ситуаций. Инструкция подготовлена на основании ограниченного объема клинических данных по применению препарата и будет дополняться по мере поступления новых данных. Применение препарата возможно только в условиях стационарной медицинской помощи.	Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре регистрации препаратов, предназначенных для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайных ситуаций. Инструкция подготовлена на основании ограниченного объема клинических данных по применению препарата и будет дополняться по мере поступления новых данных. Применение препарата возможно в условиях стационарной или амбулаторной медицинской помощи.

Фармакологический свойства Фармакодинамика	Фармакологические свойства Фармакодинамика
Действующим веществом	Действующим веществом
является синтетическая малая интерферирующая РНК siRk-12 (миРНК) - короткие двуцепочечные молекулы, обладающие сродством к геному вируса. Молекулы миРНК имеют размер 22 пары нуклеотидов и несут следующие модификации: LNA-модификацию в 5-ти позициях и DNA-модификацию в 2-х позициях. Указанные модификации увеличивают резистентность молекулы миРНК к ферментам деградации организма (РНКазам) более чем в 3 раза, что в итоге позволяет оказывать более длительный биологический эффект.	является синтетическая малая интерферирующая РНК siRk-12 (миРНК) - короткие двуцепочечные молекулы, обладающие сродством к геному вируса. Молекулы миРНК имеют размер 22 пары нуклеотидов и несут следующие модификации: LNA-модификацию в 5-ти позициях и DNA-модификацию в 2-х позициях. Указанные модификации увеличивают резистентность молекулы миРНК к ферментам деградации организма (РНКазам) более чем в 3 раза, что в итоге позволяет оказывать более длительный биологический эффект.
Молекулы миРНК данного препарата направлены против консервативного участка генома SARS-CoV-2, кодирующего жизненно важный фермент репликации вируса – РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp). Данный участок генома консервативен не только у SARS-CoV-2, но и у близкородственных видов семейства <i>Coronaviridae</i> (например,	Молекулы миРНК данного препарата направлены против консервативного участка генома SARS-CoV-2, кодирующего жизненно важный фермент репликации вируса – РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp). Данный участок генома консервативен не только у SARS-CoV-2, но и у близкородственных видов семейства <i>Coronaviridae</i> (например,

SARS-CoV), вызывающих атипичную пневмонию. Свой биологический антивирусный эффект молекулы миРНК проявляют в цитоплазме инфицированной клетки, где вирус лишается своего капсида, происходит репликация его генома, транскрипция мРНК и трансляция вирусных белков с последующим образованием новых вирионов, способных инфицировать новые незараженные клетки. В момент репликации в цитоплазме клетки геном SARS-CoV-2 наиболее «уязвим» для действия молекул миРНК. Молекулы миРНК, после проникновения в цитоплазму клетки к месту действия, встраиваются в белковый комплекс RISC (РНК-индуцированный сайленсинговый комплекс), который предсуществует внутри клетки. Блок AGO этого комплекса за счет хеликазной активности расплетает двуцепочечную молекулу миРНК, после чего в комплексе RISC остается одна антисмысловая цепь, в то время как смысловая антипараллельная цепь деградирует. Далее за счет антисмысловой цепи комплекс RISC	SARS-CoV), вызывающих атипичную пневмонию. Свой биологический антивирусный эффект молекулы миРНК проявляют в цитоплазме инфицированной клетки, где вирус лишается своего капсида, происходит репликация его генома, транскрипция мРНК и трансляция вирусных белков с последующим образованием новых вирионов, способных инфицировать новые незараженные клетки. В момент репликации в цитоплазме клетки геном SARS-CoV-2 наиболее «уязвим» для действия молекул миРНК. Молекулы миРНК, после проникновения в цитоплазму клетки к месту действия, встраиваются в белковый комплекс RISC (РНК-индуцированный сайленсинговый комплекс), который предсуществует внутри клетки. Блок AGO этого комплекса за счет хеликазной активности расплетает двуцепочечную молекулу миРНК, после чего в комплексе RISC остается одна антисмысловая цепь, в то время как смысловая антипараллельная цепь деградирует. Далее за счет антисмысловой цепи комплекс RISC
---	---

по принципу комплементарности «нацеливается» на геном SARS-CoV-2 и его мРНК-транскрипты и за счет экзонуклеазной активности катализирует их разрезание, что в итоге приводит к уменьшению репликации вируса и числа копий его генома в клетке. Молекулы миРНК самопроизвольно не способны проникать к месту своего действия – в цитоплазму клеток. Для этого в составе препарата используется пептид, выполняющий функцию носителя для миРНК. За счет своей разветвленной структуры и высокой плотности положительного заряда пептид в водном растворе электростатически взаимодействует с отрицательно заряженными молекулами миРНК, формируя наноструктуры. Данные наноструктуры по механизму эндоцитоза проникают в цитоплазму клетки – к месту репликации вируса. Исследования в культуре клеток показали, что препарат в концентрации 84 мкг/мл в течение 2 суток уменьшал число копий генома SARS-CoV-2 до 10 000 раз. Учитывая,	по принципу комплементарности «нацеливается» на геном SARS-CoV-2 и его мРНК-транскрипты и за счет экзонуклеазной активности катализирует их разрезание, что в итоге приводит к уменьшению репликации вируса и числа копий его генома в клетке. Молекулы миРНК самопроизвольно не способны проникать к месту своего действия – в цитоплазму клеток. Для этого в составе препарата используется пептид, выполняющий функцию носителя для миРНК. За счет своей разветвленной структуры и высокой плотности положительного заряда пептид в водном растворе электростатически взаимодействует с отрицательно заряженными молекулами миРНК, формируя наноструктуры. Данные наноструктуры по механизму эндоцитоза проникают в цитоплазму клетки – к месту репликации вируса. Исследования в культуре клеток показали, что препарат в концентрации 84 мкг/мл в течение 2 суток уменьшал число копий генома SARS-CoV-2 до 10 000 раз. Учитывая,
--	--

что целевой участок генома SARS-CoV-2 отличается от генома человека, то молекулы миРНК препарата не оказывают «ложного нацеливания» на мРНК генов человека.

В экспериментах на сирийских хомячках, зараженных SARS-CoV-2 продемонстрировано, что ежедневные ингаляции препаратом в дозе 0,35 мг/кг/сут снижают вирусную нагрузку в легких в 50 раз на вторые сутки после инфекции и в 25 раз на 6-е сутки после инфекции. Такое снижение репликации вируса приводит к уменьшению патологических нарушений ткани легких.

Фармакокинетика

Были проведены исследования фармакокинетики препарата МИР 19® на крысах и кроликах при внутривенном и ингаляционном введениях. Для проведения данных исследований в состав компонентов препарата (миРНК siRk-12 и пептид КК-16) были введены флуоресцентные метки. Была доказана линейность зависимости C_{max} , AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ от введенной дозы по каждому компоненту в

что целевой участок генома SARS-CoV-2 отличается от генома человека, то молекулы миРНК препарата не оказывают «ложного нацеливания» на мРНК генов человека.

В экспериментах на сирийских хомячках, зараженных SARS-CoV-2 продемонстрировано, что ежедневные ингаляции препаратом в дозе 0,35 мг/кг/сут снижают вирусную нагрузку в легких в 50 раз на вторые сутки после инфекции и в 25 раз на 6-е сутки после инфекции. Такое снижение репликации вируса приводит к уменьшению патологических нарушений ткани легких.

Фармакокинетика

Были проведены исследования фармакокинетики препарата МИР 19® на крысах и кроликах при внутривенном и ингаляционном введениях. Для проведения данных исследований в состав компонентов препарата (миРНК siRk-12 и пептид КК-16) были введены флуоресцентные метки. Была доказана линейность зависимости C_{max} , AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ от введенной дозы по каждому компоненту в диапазоне от 0,35 мг/кг

диапазоне от 0,35 мг/кг до 3,5 мг/кг на крысах при ингаляционном введении.

В результате исследования было показано, что при ингаляционном введении период полувыведения из системного кровотока животных для миРНК в среднем составил 21,53 мин, а для пептида – 23,22 мин. Из этого следует, что полное выведение препарата можно ожидать примерно через 2 часа. Если дозирование препарата при терапевтическом использовании будет с интервалом более 2 часов, то можно утверждать, что накопление и кумуляции препарата в организме наблюдаться не будут.

При изучении распределения препарата по органам крыс было показано, что препарат не обнаруживается в органах иммунной системы (тимусе и селезенке), репродуктивной системы (семенники) и системе ЦНС (головной мозг). Самое большое количество препарата при ингаляционном введении было обнаружено в легких, как месте введения (время достижения максимальной концентрации 3 минуты) а также в печени и почках,

до 3,5 мг/кг на крысах при ингаляционном введении.

В результате исследования было показано, что при ингаляционном введении период полувыведения из системного кровотока животных для миРНК в среднем составил 21,53 мин, а для пептида – 23,22 мин. Из этого следует, что полное выведение препарата можно ожидать примерно через 2 часа. Если дозирование препарата при терапевтическом использовании будет с интервалом более 2 часов, то можно утверждать, что накопление и кумуляция препарата в организме наблюдаться не будут.

При изучении распределения препарата по органам крыс было показано, что препарат не обнаруживается в органах иммунной системы (тимусе и селезенке), репродуктивной системы (семенники) и системе ЦНС (головной мозг). Самое большое количество препарата при ингаляционном введении было обнаружено в легких, как месте введения (время достижения максимальной концентрации 3 минуты), а также в печени и почках,

как органах выведения (время достижения максимальной концентрации 15 минут). Основным путем метаболизма компонентов препарата МИР 19® является немикросомальный гидролиз. При ингаляционном введении неактивные метаболиты препарата всасываются в системный кровоток. Исследования фармакокинетики препарата в клинических исследованиях с участием добровольцев не проводилось в связи с отсутствием методов детектирования действующего вещества в биологических объектах без использования меток.	как органах выведения (время достижения максимальной концентрации 15 минут). Основным путем метаболизма компонентов препарата МИР 19® является немикросомальный гидролиз. При ингаляционном введении неактивные метаболиты препарата всасываются в системный кровоток. Исследование фармакокинетики препарата в клинических исследованиях с участием добровольцев не проводилось в связи с отсутствием методов детектирования действующего вещества в биологических объектах без использования меток.
Противопоказания Повышенная чувствительность к действующему веществу и любому другому компоненту препарата. Пациенты с тяжелым течением коронавирусной инфекции (COVID-19). Возраст младше 18 и старше 65 лет. Беременность и период грудного вскармливания.	Противопоказания Повышенная чувствительность к действующему веществу и любому другому компоненту препарата. Пациенты с тяжелым течением коронавирусной инфекции (COVID-19). Возраст младше 18 и старше 65 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности). Беременность и период грудного вскармливания (в связи с

Пациенты, которые на постоянной основе применяют системные глюкокортикостероиды.	отсутствием данных об эффективности и безопасности). Пациенты, которые на постоянной основе применяют системные глюкокортикостероиды.
Способ применения и дозы. Препарат применяется ингаляционно с помощью меш-ингалятора (небулайзера). Препарат назначается в условиях стационара. Препарат принимать 2 раза в день. Перерыв между ингаляциями должен составлять 7-8 часов. Разовая доза составляет 1,85 мг. Суточная – 3,7 мг/сут. Курс лечения составляет 14 дней (28 ингаляций). При необходимости, перед проведением процедуры ингаляции	Способ применения и дозы. Препарат применяется ингаляционно с помощью меш-ингалятора (небулайзера). Препарат назначается в условиях стационара или амбулаторно. Режимы дозирования Легкая степень тяжести COVID-19: Препарат применяют 3 раза в день. Перерыв между ингаляциями должен составлять 6-7 часов. Разовая доза составляет 1,85 мг. Суточная – 5,55 мг/сут. Курс лечения составляет до 7 дней (до 21 ингаляции). Средняя степень тяжести COVID-19: Препарат применяют 2 раза в день. Перерыв между ингаляциями должен составлять 7-8 часов. Разовая доза составляет 1,85 мг. Суточная – 3,7 мг/сут. Курс лечения составляет 14 дней (28 ингаляций). При необходимости, перед проведением процедуры ингаляции

следует устранить заложенность носа путем промывки солевым раствором, или путем закапывания сосудосуживающих препаратов. Во время ингаляции пациент должен находиться в положении сидя, не разговаривать и держать меш-ингалятор (небулайзер) вертикально, а дыхание осуществлять через маску, которая должна прилегать ко рту и к носу одновременно. Приготовление раствора для ингаляций Восстановленный раствор:	следует устранить заложенность носа путем промывки солевым раствором или путем закапывания сосудосуживающих препаратов. <i>Оптимальная техника дыхания при ингаляционном применении препарата</i> Во время ингаляции пациент должен находиться в положении сидя, не разговаривать и держать меш-ингалятор (небулайзер) вертикально, а дыхание осуществлять через маску, которая должна прилегать ко рту и к носу одновременно. Для проникновения аэрозоля препарата в нижние отделы дыхательных путей рекомендуется во время ингаляции дышать глубоко, медленно, при этом стараться задерживать дыхание на 1-2 секунды перед каждым выдохом. Учитывая, что вирус также реплицируется в верхних отделах респираторного тракта, рекомендуется вдох осуществлять через нос, а выдох через рот. Приготовление раствора для ингаляций Восстановленный раствор:
---	---

После растворения молекул миРНК в растворителе образуется прозрачный раствор. После растворения пептида в растворителе образуется прозрачный раствор. После смешивания раствора миРНК и раствора пептида образуется опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета. Выдержать флаконы 2 и 4 в вертикальном положении крышкой вверх при комнатной температуре не менее 5 минут. Вскрыть флакон 2, не допуская его встряхивания. Набрать содержимое флакона 2 в шприц. Содержимое шприца с растворителем перелить во флакон 1 с лиофилизатом молекул миРНК и встряхнуть до полного растворения порошка. Вскрыть флакон 4, не допуская его встряхивания. Набрать содержимое флакона 4 в шприц. Содержимое шприца с растворителем перелить во флакон 3 с лиофилизатом пептида и встряхнуть до полного растворения порошка. По окончании растворения встряхнуть флакон 3 с раствором пептида так, чтобы содержимое оказалось на дне. Вскрыть флакон 3. Полученный раствор пептида (флакон	После растворения молекул миРНК в растворителе образуется прозрачный раствор. После растворения пептида в растворителе образуется прозрачный раствор. После смешивания раствора миРНК и раствора пептида образуется опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета. Выдержать флаконы 2 и 4 в вертикальном положении крышкой вверх при комнатной температуре не менее 5 минут. Вскрыть флакон 2, не допуская его встряхивания. Набрать содержимое флакона 2 в шприц. Содержимое шприца с растворителем перелить во флакон 1 с лиофилизатом молекул миРНК и встряхнуть до полного растворения порошка. Вскрыть флакон 4, не допуская его встряхивания. Набрать содержимое флакона 4 в шприц. Содержимое шприца с растворителем перелить во флакон 3 с лиофилизатом пептида и встряхнуть до полного растворения порошка. По окончании растворения встряхнуть флакон 3 с раствором пептида так, чтобы содержимое оказалось на дне. Вскрыть флакон 3. Полученный раствор пептида (флакон
---	---

3) с помощью шприца перенести во флакон 1 с раствором миРНК и перемешать. Характерным признаком является помутнение раствора. Инкубировать полученную смесь миРНК и пептида при комнатной температуре в течение 30 минут. Далее вскрыть флакон 1 с полученной смесью и перелить в камеру меш-ингалятора (небулайзера), осуществить процедуру ингаляции согласно инструкции к меш-ингалятору (небулайзеру). Ингаляцию проводить до полного израсходования раствора, что ориентировочно составляет 15-20 минут. Длительность распыления может зависеть от модели меш-ингалятора (небулайзера), от степени заряда батареек и др. факторов. Целесообразно применять меш-ингалятор (небулайзер), который подключен к сети, чтобы исключить влияние низкого заряда батареи на длительность процедуры ингаляции

Важно: перед медицинским применением необходимо ознакомиться с правилами эксплуатации используемого меш-ингалятора (небулайзера).

3) с помощью шприца перенести во флакон 1 с раствором миРНК и перемешать. Характерным признаком является помутнение раствора. Инкубировать полученную смесь миРНК и пептида при комнатной температуре в течение 30 минут. Далее вскрыть флакон 1 с полученной смесью и перелить в камеру меш-ингалятора (небулайзера), осуществить процедуру ингаляции согласно инструкции к меш-ингалятору (небулайзеру). Ингаляцию проводить до полного израсходования раствора, что ориентировочно составляет 15-20 минут. Длительность распыления может зависеть от модели меш-ингалятора (небулайзера), от степени заряда батареек и др. факторов. Целесообразно применять меш-ингалятор (небулайзер), который подключен к сети, чтобы исключить влияние низкого заряда батареи на длительность процедуры ингаляции

Важно: перед медицинским применением необходимо ознакомиться с правилами эксплуатации используемого меш-ингалятора (небулайзера).

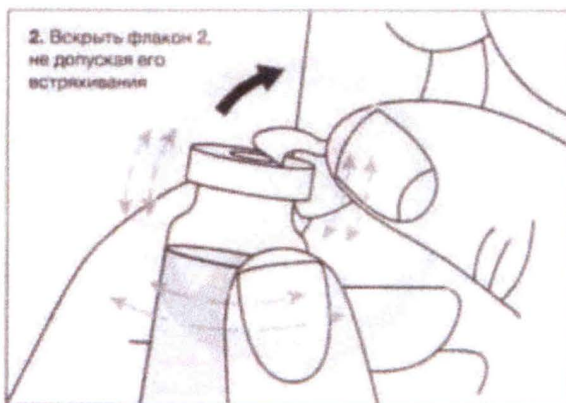
Использование небулайзеров других типов кроме меш-ингалятора (небулайзера) не допускается!

Схематический рисунок по процедуре приготовления препарата

1. Выдержать флаконы 2 и 4 в вертикальном положении крышкой вверх при комнатной температуре не менее 5 минут



2. Вскрыть флакон 2, не допуская его встряхивания



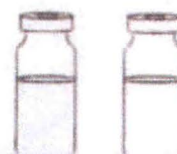
3. Набрать содержимое флакона 2 в шприц



Использование небулайзеров других типов кроме меш-ингалятора (небулайзера) не допускается!

Схематический рисунок по процедуре приготовления препарата

1. Выдержать флаконы 2 и 4 в вертикальном положении крышкой вверх при комнатной температуре не менее 5 минут



2. Вскрыть флакон 2, не допуская его встряхивания



3. Набрать содержимое флакона 2 в шприц



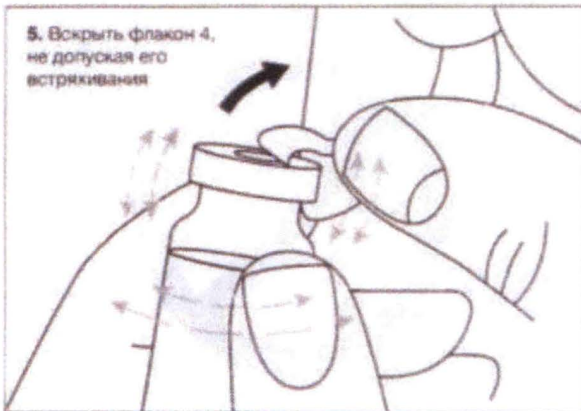
4. Содержимое шприца с растворителем перелить во флакон 1 с лиофилизатом мРНК и встряхнуть до полного растворения порошка



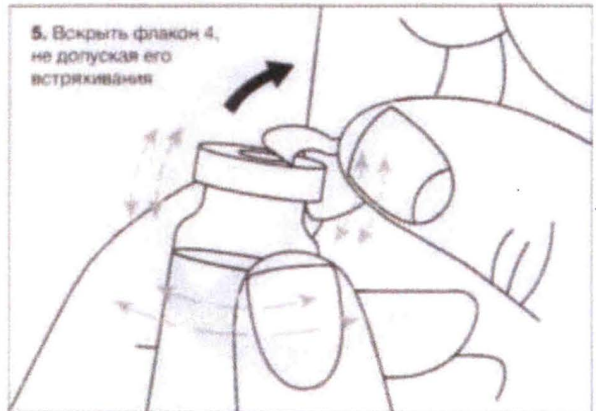
4. Содержимое шприца с растворителем перелить во флакон 1 с лиофилизатом мРНК и встряхнуть до полного растворения порошка



5. Вскрыть флакон 4, не допуская его встряхивания



5. Вскрыть флакон 4, не допуская его встряхивания



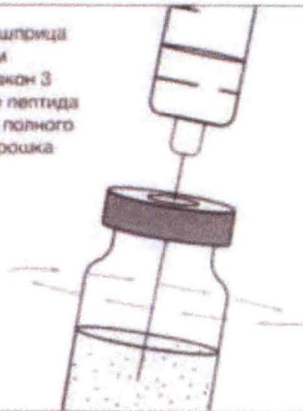
6. Набрать содержимое флакона 4 в шприц



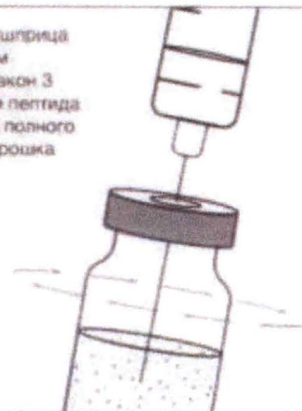
6. Набрать содержимое флакона 4 в шприц



7. Содержимое шприца с растворителем перелить во флакон 3 с лиофилизатом пептида и встряхнуть до полного растворения порошка



7. Содержимое шприца с растворителем перелить во флакон 3 с лиофилизатом пептида и встряхнуть до полного растворения порошка



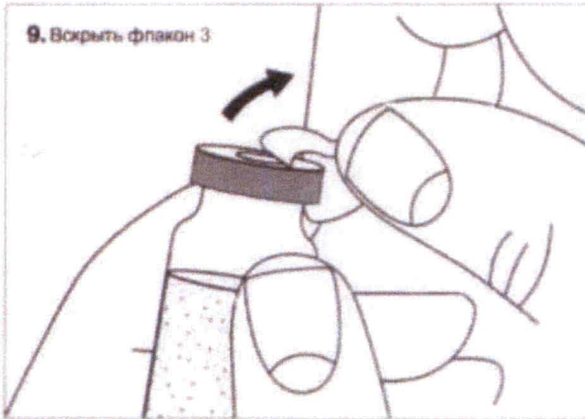
8. По окончании растворения встряхнуть флакон 3 с раствором пептида так, чтобы содержимое оказалось на дне



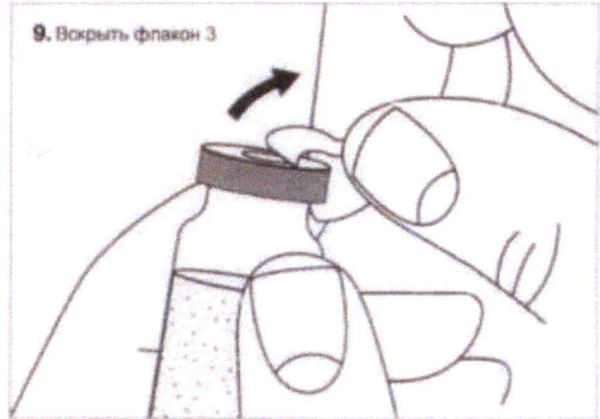
8. По окончании растворения встряхнуть флакон 3 с раствором пептида так, чтобы содержимое оказалось на дне



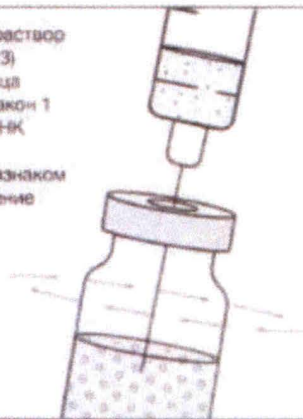
9. Вскрыть флакон 3



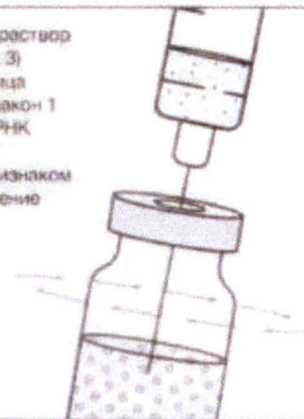
9. Вскрыть флакон 3



10. Полученный раствор пептида (флакон 3) с помощью шприца перенести во флакон 1 с раствором миРНК и перемешать. Характерным признаком является помутнение раствора



10. Полученный раствор пептида (флакон 3) с помощью шприца перенести во флакон 1 с раствором миРНК и перемешать. Характерным признаком является помутнение раствора

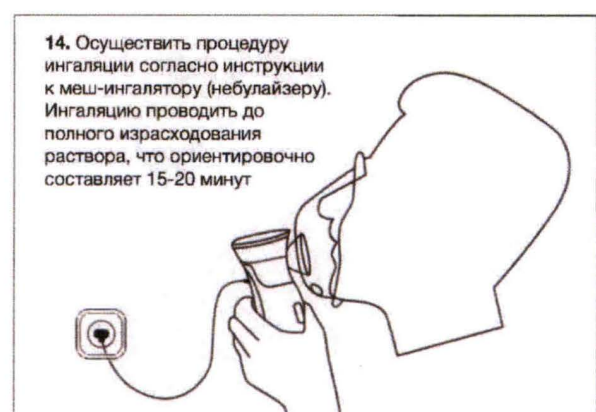
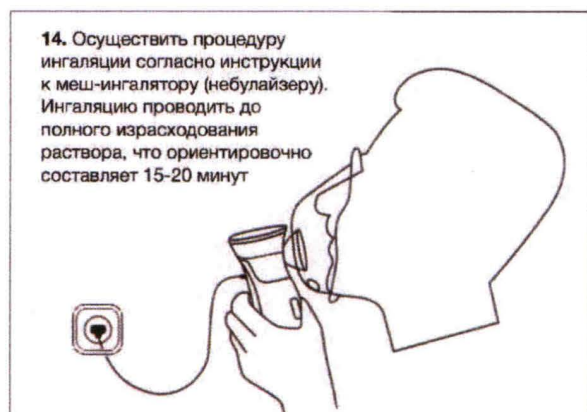
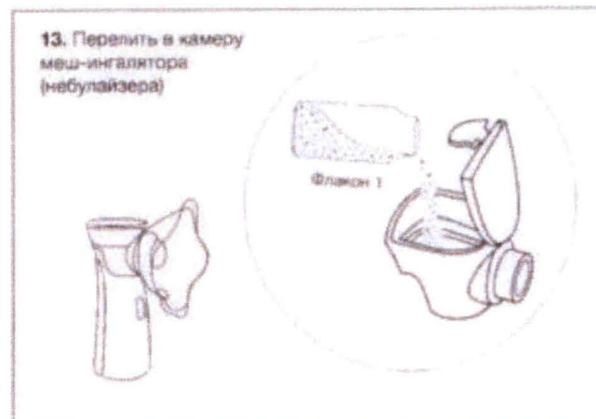
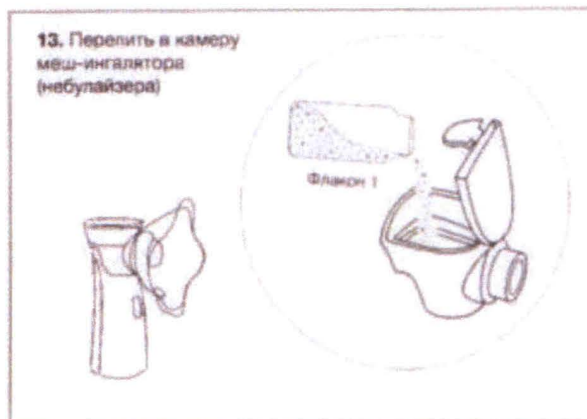
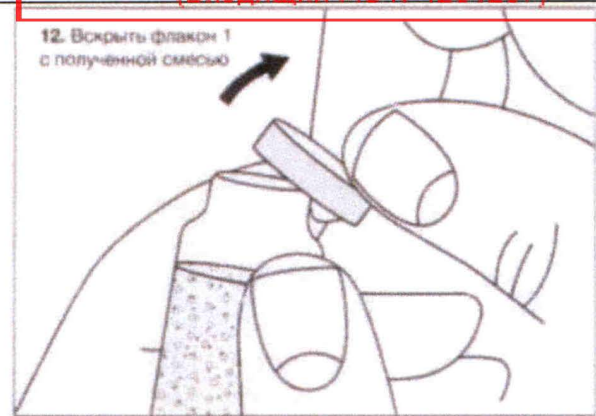
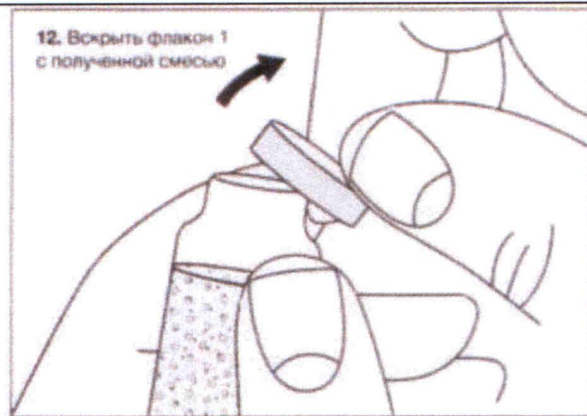


11. Инкубировать полученную смесь миРНК и пептида при комнатной температуре в течение 30 минут



11. Инкубировать полученную смесь миРНК и пептида при комнатной температуре в течение 30 минут





**Рекомендованные
характеристики меш-ингалятора
(небулайзера)**

Препарат применяется
ингаляционно с помощью меш-
ингалятора (небулайзера) со
следующими характеристиками:

**Рекомендованные
характеристики меш-ингалятора
(небулайзера)**

Препарат применяется
ингаляционно с помощью меш-
ингалятора (небулайзера) со
следующими характеристиками:

<table> <tr> <td>Минимальный размер частиц</td><td>3 мкм</td></tr> <tr> <td>Максимальный размер частиц</td><td>5 мкм</td></tr> <tr> <td>Макс. скорость распыления</td><td>0.2 мл/мин</td></tr> <tr> <td>Объем емкости для лекарств</td><td>не менее 7 мл</td></tr> </table>	Минимальный размер частиц	3 мкм	Максимальный размер частиц	5 мкм	Макс. скорость распыления	0.2 мл/мин	Объем емкости для лекарств	не менее 7 мл	<table> <tr> <td>Минимальный размер частиц</td><td>3 мкм</td></tr> <tr> <td>Максимальный размер частиц</td><td>5 мкм</td></tr> <tr> <td>Макс. скорость распыления</td><td>0.2 мл/мин</td></tr> <tr> <td>Объем емкости для лекарств</td><td>не менее 7 мл</td></tr> </table>	Минимальный размер частиц	3 мкм	Максимальный размер частиц	5 мкм	Макс. скорость распыления	0.2 мл/мин	Объем емкости для лекарств	не менее 7 мл
Минимальный размер частиц	3 мкм																
Максимальный размер частиц	5 мкм																
Макс. скорость распыления	0.2 мл/мин																
Объем емкости для лекарств	не менее 7 мл																
Минимальный размер частиц	3 мкм																
Максимальный размер частиц	5 мкм																
Макс. скорость распыления	0.2 мл/мин																
Объем емкости для лекарств	не менее 7 мл																
Побочное действие. Частота развития побочных реакций представлена в соответствии с классификацией ВОЗ НЛР на основании результатов проведенных клинических исследований. Частота встречаемости определяется на основании следующих критериев: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные случаи). В рамках проведенных клинических исследований причинно-следственная связь развившихся нежелательных реакций с препаратом не установлена. Несмотря на отсутствие клинических данных, нельзя исключать возможность развития других побочных реакций. Пациент должен быть проинформирован о	Побочное действие. Частота развития побочных реакций представлена в соответствии с классификацией ВОЗ НЛР на основании результатов проведенных клинических исследований. Частота встречаемости определяется на основании следующих критериев: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные случаи). Таблица 1. Нежелательные реакции, отмеченные в ходе клинических исследований у лиц возрастной группы 18–65 лет. <table> <tr> <td>Нежелательные реакции в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA</td><td>Частота</td></tr> <tr> <td colspan="2"><i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i></td></tr> <tr> <td>Лейкоцитоз</td><td>Нечасто</td></tr> <tr> <td colspan="2"><i>Желудочно-кишечные нарушения</i></td></tr> </table>	Нежелательные реакции в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA	Частота	<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		Лейкоцитоз	Нечасто	<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>									
Нежелательные реакции в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA	Частота																
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>																	
Лейкоцитоз	Нечасто																
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>																	

необходимости сообщать врачу о любых выраженных или не указанных в данной инструкции побочных реакциях.	Сухость во рту	Нечасто
	<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
	Головная боль	Нечасто
	<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
	Раздражение горла	Нечасто
Указанные нежелательные реакции носят легкий характер тяжести, обычно исчезают самостоятельно через 1–3 дня, дополнительного лечения не требуется. Несмотря на отсутствие клинических данных, нельзя исключать возможность развития других побочных реакций. При возникновении нежелательных реакций при применении лекарственного препарата необходимо обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в организацию, принимающей претензии от потребителей (см. соответствующий раздел Инструкции).		
Особые указания.	Особые указания.	
Применение препарата возможно только в условиях стационарной медицинской помощи.	Применение препарата возможно в условиях стационарной или амбулаторной медицинской	

При развитии побочного действия необходимо сообщать об этом в установленном порядке для осуществления мероприятий по фармаконадзору.	помощи. При развитии побочного действия необходимо сообщать об этом в установленном порядке для осуществления мероприятий по фармаконадзору.
Условия отпуска. Отпуск только для лечебно-профилактических учреждений.	Условия отпуска. Отпускают по рецепту

Директор ФГБУ «ГНЦ Институт
иммунологии» ФМБА России



М.Р. Хаитов