

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛП - 007720-221221

СОГЛАСОВАНО

МИР 19<sup>®</sup>

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.

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование**

МИР 19<sup>®</sup>

**Международное непатентованное или группировочное наименование**

Синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК)  
[двухпочечная]

**Лекарственная форма**

Лиофилизат для приготовления раствора для ингаляций

**Состав**

1 упаковка содержит:

*Действующее вещество:*

Синтетическая малая интерферирующая РНК siRk-12 (миРНК) – 0,088 мг.

*Вспомогательное вещество:*

Пептид КК-46 – 1,762 мг.

*Растворитель:*

Фосфатно-солевой буферный раствор – 2,5 мл.

Фосфатно-солевой буферный раствор – 2,5 мл.

Лекарственный препарат выпускается в комплекте с растворителем – фосфатно-солевой буферный раствор.

Состав растворителя (на 1 мл): натрия хлорид – 8 мг, натрий фосфорнокислый 2-замещенный 12-водный – 3,58 мг, калий фосфорнокислый однозамещенный – 0,24 мг, калий хлористый – 0,2 мг, вода для инъекций – до 1 мл.

**Описание**

*Флакон-1:* действующее вещество – синтетическая малая интерферирующая РНК siRk-12 (миРНК) – белый аморфный порошок или пленка на флаконе.

Восстановленный раствор представляет собой прозрачный, бесцветный раствор.

*Флакон-2:* растворитель для лиофилизата – фосфатно-солевой буферный раствор – прозрачный, бесцветный раствор

*Флакон-3:* вспомогательное вещество пептид КК-46 – белый или желтоватый аморфный порошок или пористая масса в виде таблетки.

Восстановленный раствор представляет собой прозрачный, бесцветный раствор.

*Флакон-4:* растворитель для лиофилизата – фосфатно-солевой буферный раствор – прозрачный, бесцветный раствор.

**Фармакотерапевтическая группа**

Противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; другие противовирусные средства.

**Код АТХ:** не присвоен

**Фармакологический свойства****Фармакодинамика**

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.

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 *Coronaviridae* (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 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<sup>®</sup> 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 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, как органах выведения (время достижения максимальной концентрации 15 минут).

Основным путем метаболизма компонентов препарата МИР 19<sup>®</sup> 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.

### **Показания к применению**

Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у взрослых в возрасте от 18 до 65 лет.

### **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.

Пациенты, которые на постоянной основе применяют системные глюкокортикостероиды.

### **С осторожностью**

Применять препарат МИР 19<sup>®</sup> с осторожностью при хронических заболеваниях печени и почек, эндокринных заболеваниях (выраженных нарушениях функции щитовидной железы и сахарном диабете в стадии декомпенсации), тяжелых заболеваниях системы кроветворения, эпилепсии и других заболеваниях ЦНС, остром коронарном синдроме и остром нарушении мозгового кровообращения, миокардитах, эндокардитах, перикардитах, первичных и вторичных иммунодефицитах, аутоиммунных заболеваниях, у пациентов с аллергическими реакциями.



Вследствие недостатка информации прием препарата может представлять риск для следующих групп пациентов:

- с аутоиммунными заболеваниями (следует с осторожностью относиться к пациентам с аутоиммунной патологией, имеющей тенденцию к развитию тяжёлых и жизнеугрожающих состояний);
- со злокачественными новообразованиями.

Принятие решения о приеме препарата должно основываться на оценке соотношения пользы и риска в каждой конкретной ситуации.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Препарат противопоказан при беременности. При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

### **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 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:*

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.

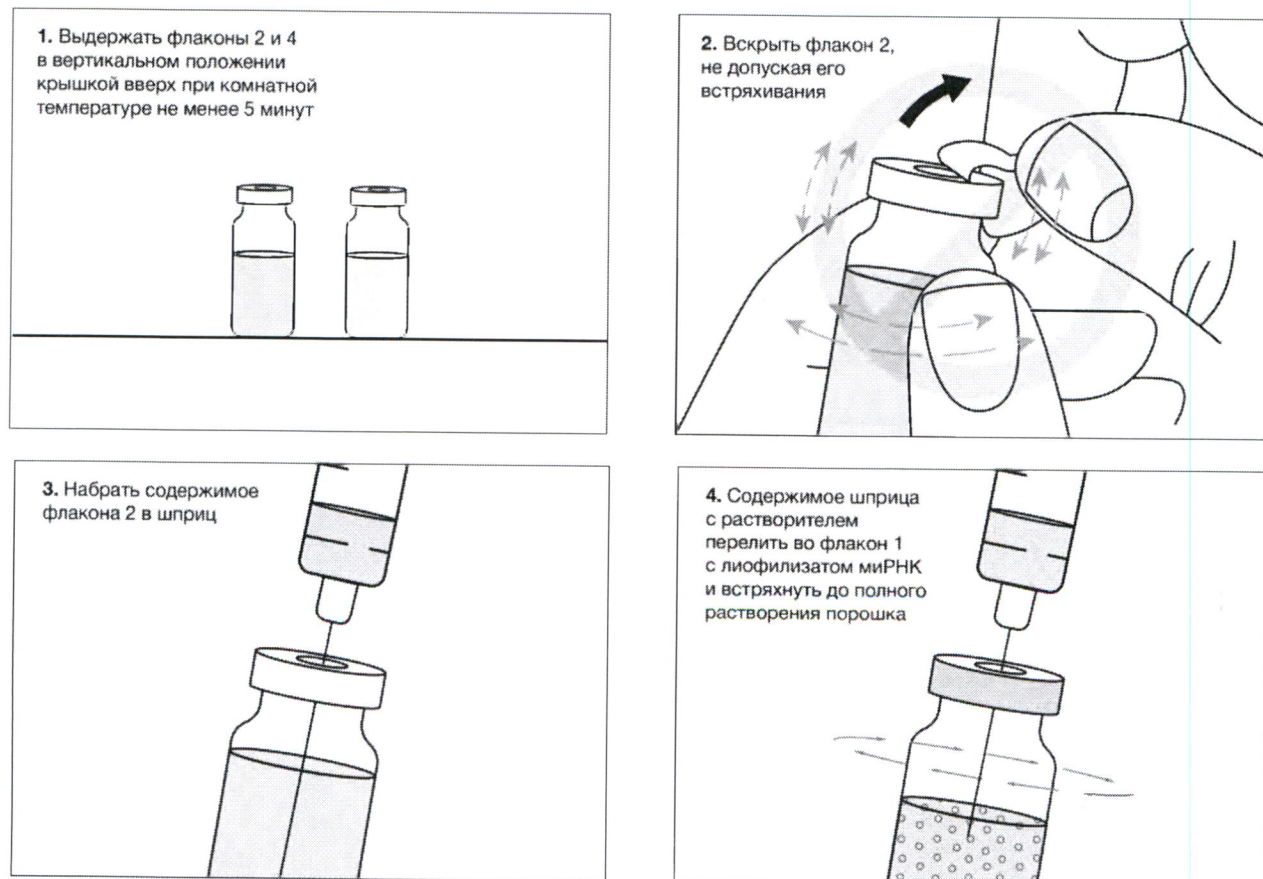
Выдержать флаконы 2 и 4 в вертикальном положении крышкой вверх при комнатной температуре не менее 5 минут. Вскрыть флакон 2, не допуская его встряхивания. Набрать содержимое флакона 2 в шприц. Содержимое шприца с растворителем перелить во флакон 1 с лиофилизатом молекул миРНК и встряхнуть до полного 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).

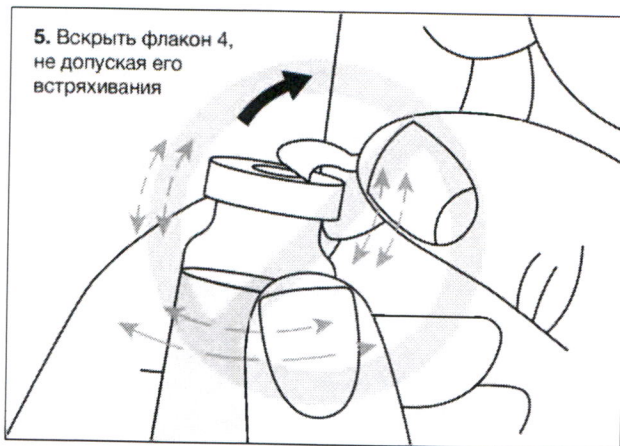
Использование небулайзеров других типов кроме меш-ингалятора (небулайзера) не допускается!

#### **Схематический рисунок по процедуре приготовления препарата**

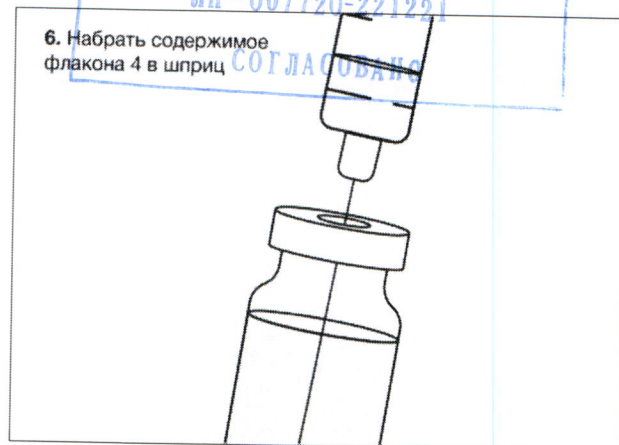




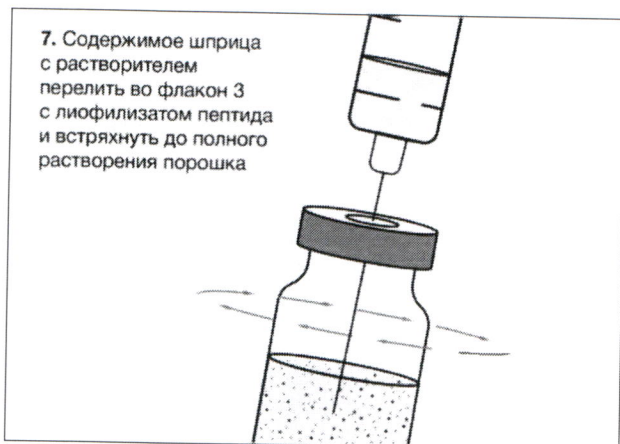
5. Вскрыть флакон 4, не допуская его встряхивания



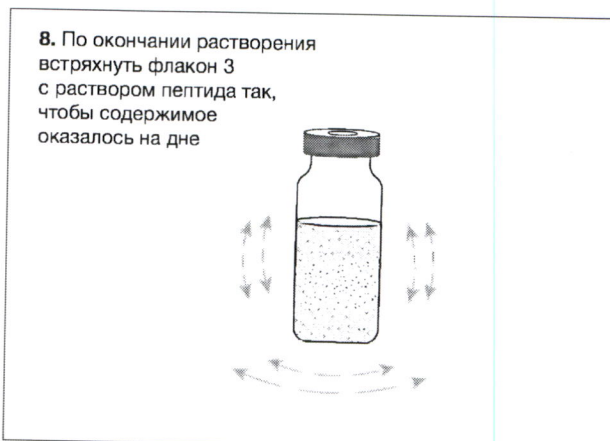
6. Набрать содержимое флакона 4 в шприц



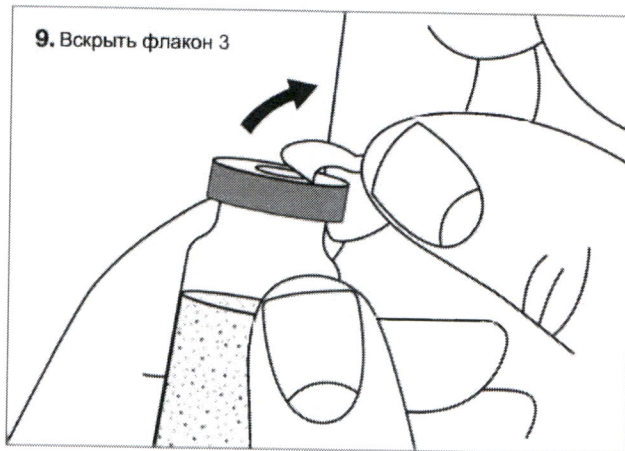
7. Содержимое шприца с растворителем перелить во флакон 3 с лиофилизатом пептида и встряхнуть до полного растворения порошка



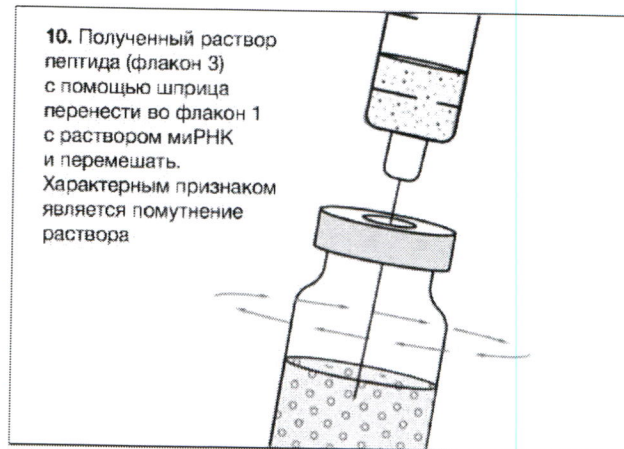
8. По окончании растворения встряхнуть флакон 3 с раствором пептида так, чтобы содержимое оказалось на дне



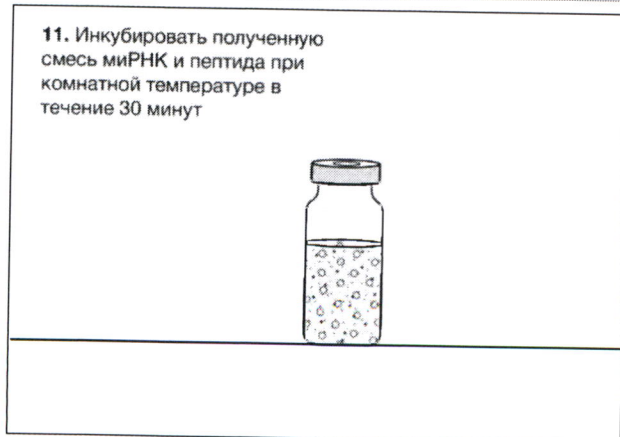
9. Вскрыть флакон 3



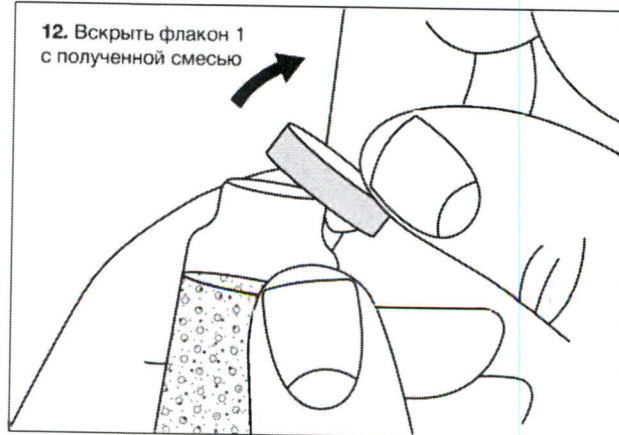
10. Полученный раствор пептида (флакон 3) с помощью шприца перенести во флакон 1 с раствором миРНК и перемешать. Характерным признаком является помутнение раствора

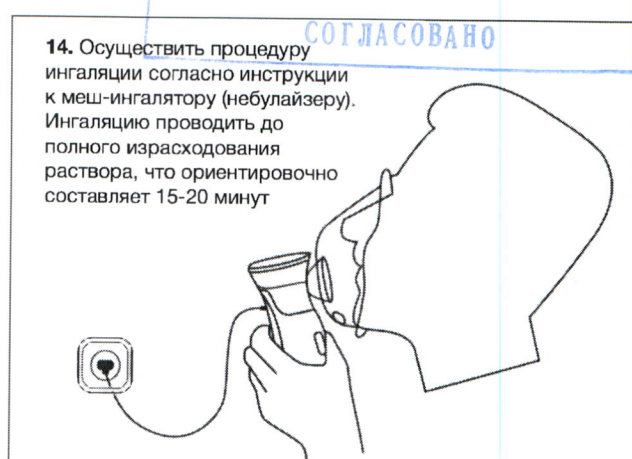


11. Инкубировать полученную смесь миРНК и пептида при комнатной температуре в течение 30 минут



12. Вскрыть флакон 1 с полученной смесью





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

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

|                            |               |
|----------------------------|---------------|
| 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 необходимости сообщать врачу о любых выраженных или не указанных в данной инструкции побочных реакциях.

### **Передозировка**

Случаев передозировки препаратом МИР 19<sup>®</sup> не зарегистрировано.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.**

Нельзя добавлять никакие другие лекарственные средства в меш-ингалятор (небулайзер) для совместного применения с препаратом МИР 19<sup>®</sup> во избежание фармацевтической несовместимости.



**Особые указания**

Применение препарата возможно только в условиях стационарной медицинской помощи. При развитии побочного действия необходимо сообщать об этом в установленном порядке для осуществления мероприятий по фармаконадзору.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Следует соблюдать осторожность, так как данных по влиянию препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами нет.

**Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления раствора для ингаляций, 0,088 мг.

*Флакон-1:* по 0,088 мг миРНК siRk-12 во флакон из прозрачного стекла.

*Флакон-3:* по 1,762 мг пептида КК-46 во флакон из прозрачного стекла.

*Флакон-2 и флакон-4:* по 2,5 мл фосфатно-солевого буферного раствора во флаконы из прозрачного стекла.

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 4 флакона (флакон-1 с миРНК siRk-12, флакон-2 с фосфатно-солевым буферным раствором, флакон-3 с пептидом КК-46, флакон-4 с фосфатно-солевым буферным раствором) в контурной ячейковой упаковке из картона упаковочного.

По 1 контурной ячейковой упаковке в пачку из картона для потребительской тары, вместе с инструкцией по применению.

**Условия хранения**

Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия транспортирования**

При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

**Срок годности**

1 год.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпуск только для лечебно-профилактических учреждений.

**Владелец регистрационного удостоверения**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России).

Россия, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24

#### **Производитель**

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, 198320, Санкт-Петербург, г. Красное Село, ул. Свободы, д. 52, лит. А, Б, Д, тел.: (812) 660-06-14; факс: (812) 660-06-16.

#### **Организация, принимающая претензии от потребителей**

ООО «ЗМ Веритас».

Россия, 614107, Пермский край, г. Пермь, ул. Анри Барбюса, 54, оф. 004-006, 008, тел.: (342) 255-49-02, доб. 760, (342) 255-49-02, адрес электронной почты [nrcii\\_safety@zmcro.com](mailto:nrcii_safety@zmcro.com)

