

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Неоваскулген, 1,2 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ****2.1. Общее описание**

Препарат Неоваскулген представляет собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды pCMV-VEGF165, кодирующей эндотелиальный фактор роста сосудов (*Vascular endothelial growth factor, VEGF*) под контролем управляющего участка (промотора) дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Исходный штамм *Escherichia coli* TOP10, из которого получено действующее вещество, является непатогенным, депонирован во Всероссийской коллекции Микроорганизмов (ВКМ) коллекционный номер ВКМ IMG 517. Депозитор АО «НекстГен».

Штамм является генетически модифицированным, факультативным аэробом *Escherichia coli* TOP10 F- *mcrA*  $\Delta$ (*mrr*-*hsdRMS*-*mcrBC*)  $\phi$ 80*lacZ*AM15  $\Delta$ *lacX*74 *nupG* *recA1* *araD*139  $\Delta$ (*ara-leu*)7697 *galE*15 *galK*16 *rpsL*(*StrR*) *endA*1  $\lambda$ - (Invitrogen).

Область применения штамма: получение очищенной плазмидной ДНК, кодирующей васкулярно-эндотелиальный фактор роста человека, для медицинского и ветеринарного применения.

Продукт, синтезируемый штаммом: плазмидная ДНК pCMV-VEGF165, локализована внутриклеточно.

**2.2. Качественный и количественный состав**

Действующее вещество: дезоксирибонуклеиновая кислота плазмидная сверхскрученная pCMV-VEGF165.

Каждый флакон содержит 1,2 мг дезоксирибонуклеиновой кислоты плазмидной сверхскрученной pCMV-VEGF165.

Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения.

Лиофилизированный порошок белого цвета.

## **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

### **4.1. Показания к применению**

Препарат Неоваскулген показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет в комплексной терапии для реваскуляризации при ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза (IIa-III степени по А. В. Покровскому – Фонтейну).

### **4.2. Режим дозирования и способ применения**

#### Режим дозирования

Разовая доза препарата составляет 1,2 мг.

Курс терапевтического ангиогенеза состоит из 2 введений препарата с интервалом между введениями не менее 14 дней.

#### Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

#### Способ применения

Внутримышечно.

После стандартной обработки кожи, соблюдая правила асептики, препарат вводят дробно посредством множественных вколов в пораженный сегмент конечности, добиваясь равномерного насыщения его мышц препаратом.

Инструкцию по растворению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- беременность (см. раздел 4.6.);
- лактация (см. раздел 4.6.).

### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

Лечение препаратом должно проводиться врачом. В зависимости от состояния пациента и анамнеза, применение препарата возможно амбулаторно или в условиях стационара, как дневного, так и круглосуточного.

#### Вспомогательные вещества

Препарат Неоваскулген содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 дозу ( $2,76 \times 10^{-4}$  г натрия на дозу), то есть, по сути, не содержит натрия.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Исследования взаимодействия не проводились.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Беременность

Применение препарата Неоваскулген во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3.).

##### Лактация

Применение препарата Неоваскулген в период лактации противопоказано (см. раздел 4.3.).

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

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

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

В проведенных клинических исследованиях лекарственного препарата Неоваскулген нежелательные лекарственные реакции не были зарегистрированы.

##### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:  
[www.roszdravnadzor.gov.ru](http://www.roszdravnadzor.gov.ru)

#### 4.9. Передозировка

Сведения по передозировке отсутствуют.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: ангиопротекторы; другие ангиопротекторы.

**Код АТХ:** C05XX.

##### Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат Неоваскулген представляет собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды pCMV-VEGF165, кодирующей эндотелиальный фактор роста сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF) под контролем промотора (управляющего участка ДНК). Рекомбинантная плазмидная ДНК состоит из следующих компонентов: фрагмента регуляторного участка (22 нуклеотидных пары), который определяет транскрипцию гена, мини-гена VEGF, при экспрессии которого синтезируется изоформа VEGF, состоящая из 165 аминокислот, сигнала сплайсинга, сигнала полиаденилирования и терминатора транскрипции SV40, обеспечивающие синтез зрелой рибонуклеиновой кислоты (РНК) гена и вспомогательных областей, необходимых для эффективного биосинтеза плазмидной ДНК в клетках штамма-продуцента *E. coli*. При проникновении молекул этой плазмиды внутрь клеток млекопитающих происходит выработка VEGF, стимулирующего клетки эндотелия, что приводит к росту кровеносных сосудов (васкуляризации) в области введения. Эндотелиальные клетки участвуют в таких разнообразных процессах, как вазоконстрикция и вазодилатация, презентация антигенов, а также служат очень важными элементами всех кровеносных сосудов – как капилляров, так и вен или артерий. Таким образом, стимулируя эндотелиальные клетки, VEGF играет центральную роль в процессе ангиогенеза.

Существует два разных, но структурно близких рецептора VEGF, расположенных на поверхности эндотелиальных клеток сосудов. Эти рецепторы, известные как рецептор VEGF 1 типа (Flt-1) и рецептор VEGF 2 типа (KDR/Flk-1) представляют собой рецепторные тирозинкиназы, которые после связывания с лигандом VEGF подвергаются фосфорилированию. Активация этих рецепторов ведет к включению

многочисленных внутриклеточных пост-рецепторных сигнальных каскадов, запускающих ангиогенез.

Проникновение плазмиды внутрь клеток является спонтанным процессом, причем размножаться в клетках млекопитающих плазмидная ДНК не может. Молекулярная масса плазмиды – 2817091,85 г/моль. Размер – 4559 пар оснований. Особенностью сверхскрученной кольцевой ДНК является чувствительность к разрыву одной из 9116 фосфодиэфирных химических связей. Молекула ДНК с единственной разорванной связью теряет сверхскрученность, переходя в релаксированную кольцевую форму (родственное соединение).

Препарат создан в качестве лечебного средства для пациентов, страдающих хронической ишемией конечностей, в особенности для случаев, когда стандартная реваскуляризация по поводу окклюзионного поражения периферических артерий не может быть проведена. При применении препарата у пациентов с хронической ишемией конечностей увеличивается дистанция безболевого ходьбы, а также отмечается снижение частоты и высоты ампутации.

#### Клиническая эффективность и безопасность

Ниже приведены результаты IIВ-III фазы регистрационного исследования препарата Неоваскулген.

В исследование было включено 100 пациентов с хронической ишемией нижних конечностей вследствие облитерирующего атеросклероза (IIа-III ст. по А. В. Покровскому – Фонтейну), из которых 75 получали двукратно в составе консервативной терапии внутримышечные инъекции Неоваскулгена, в дозе по 1,2 мг, с интервалом 14 дней; 25 пациентов контрольной группы – только консервативную терапию. Нежелательных явлений и осложнений применения препарата выявлено не было. Результаты показали, что дистанция безболевого ходьбы в клинической группе увеличилась на 110 %, лодыжечно-плечевой индекс на 11,11%, линейная скорость кровотока на 55,12%, что статистически значимо отличалось от группы контроля ( $p=0,0001$ ). При интегральной оценке результатов лечения частота успешных исходов за период 6 мес. в клинической группе (94,0%) была значимо больше, чем в контрольной – 37,5% ( $p=0,0001$ ). Отсроченное наблюдение за участниками регистрационного исследования показало, что терапевтический эффект применения стандартного курса препарата Неоваскулген нарастал в течение 3 лет после введения, что выражалось достоверным увеличением ДБХ на 290%. Наибольшая эффективность наблюдалась у пациентов со IIа-IIб стадией заболевания (по А. В. Покровскому – Фонтейну), а также у

пациентов с III стадией при сохранении возможности передвижения и до появления болей покоя.

## **5.2. Фармакокинетика**

Данные по фармакокинетике отсутствуют.

## **5.3. Данные доклинической безопасности**

В эксперименте Неоваскулген стимулировал пролиферацию клеток эндотелия человека сравнимо с рекомбинантным фактором роста эндотелия сосудов, а также Неоваскулген значительно стимулировал рост кровеносных сосудов мышц.

# **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

## **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Декстрозы моногидрат

Натрия гидрофосфата додекагидрат

Натрия дигидрофосфата дигидрат

## **6.2. Несовместимость**

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

## **6.3. Срок годности (срок хранения)**

2 года.

### Приготовленный раствор

С микробиологической точки зрения препарат должен быть введен сразу же после приготовления раствора.

## **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °C.

Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 1,2 мг действующего вещества в стеклянные флаконы вместимостью 5 мл из бесцветного стекла тип I, укупоренные пробками резиновыми, тип резины «FM 140/6 светло-серая» и обкатанные колпачками алюминиевыми.

1 или 2 флакона вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного. Пачки укладывают в гофрокороб.

## **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом**

Нет особых требований к утилизации. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

#### Приготовление раствора перед применением

Перед применением к содержимому флакона добавляют воду для инъекций комнатной температуры в количестве не менее 3 мл. Перед введением необходимо дождаться полного растворения препарата (в течение 5-10 минут).

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

АО «НекстГен»

119607, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Раменки, б-р Раменский д. 1.

Телефон: 8-800-707-02-61

Электронная почта: [info@nextgene.ru](mailto:info@nextgene.ru)

#### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «НекстГен»

119607, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Раменки, б-р Раменский д. 1.

Телефон: 8-800-707-02-61

Электронная почта: [info@nextgene.ru](mailto:info@nextgene.ru)

### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Неоваскулген доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>