

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Рефнот®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Рефнот®

Международное непатентованное или группировочное наименование: Фактор некроза опухолей-тимозин альфа 1 рекомбинантный

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

Состав на 1 флакон:

Действующее вещество

Фактор некроза опухолей-тимозин альфа 1 рекомбинантный	100000 ЕД
--	-----------

Вспомогательные вещества

Маннит (маннитол)	15 мг
Натрия хлорид	8,8 мг
Натрия фосфата дигидрат (натрия фосфат однозамещенный 2-водный)	0,3 мг
Натрия фосфата додекагидрат (натрия фосфат двузамещенный 12-водный)	2,9 мг

Описание

Рыхлая или пористая масса белого цвета. Гигроскопична.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства.

Код АТХ: L01XX

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Препарат Рефнот® обладает прямым противоопухолевым действием *in vitro* и *in vivo* на различных линиях опухолевых клеток. По спектру цитотоксического и цитостатического действия на опухолевые клетки препарат соответствует фактору некроза опухолей α (ФНО) человека, однако, Рефнот® имеет более чем в 100 раз меньшую общую токсичность, чем ФНО.

Механизм противоопухолевого действия препарата Рефнот® *in vivo* включает несколько путей, которыми препарат уничтожает опухоль или останавливает ее рост:

- непосредственное воздействие белка фактор некроза опухолей-тимозин альфа 1 (ФНО-Т) на опухолевую клетку-мишень через соответствующие рецепторы на ее поверхности, в результате чего происходит апоптоз клетки (цитотоксическое действие) или арест клеточного цикла (цитостатическое действие). В случае последнего события клетка становится более дифференцированной и экспрессирует ряд антигенов;
- каскад химических реакций, включающий активацию коагуляционной системы крови и местных воспалительных реакций, обусловленных Рефнот-активированными клетками эндотелия и лимфоцитами и ведущий к «геморрагическому» некрозу опухолей;
- блокирование ангиогенеза, приводящее к уменьшению прорастания новыми сосудами быстрорастущей опухоли и, как следствие, к снижению кровоснабжения вплоть до некроза центра опухоли;
- воздействие клеток иммунной системы, цитотоксичность которых оказалась тесно связана с наличием молекул ФНО-Т на их поверхности или процесс созревания/активации этих клеток связан с ответом на ФНО-Т.

Фармакодинамические эффекты

Препарат Рефнот® не оказывает цитотоксического действия на нормальные клетки, и в высоких концентрациях *in vitro* стимулирует пролиферацию клеток селезенки и лимфатических узлов. Усиливает продукцию антител на Т-зависимые антигены, оказывает стимулирующее влияние на цитотоксическое действие естественных киллерных клеток противоопухолевых клеток, оказывает стимулирующее влияние на фагоцитоз, усиливает экспрессию антигенов ГКГС I класса H-2K, CD-4 и CD-8, являясь фактором дифференцировки Т-хелперов и Т-киллеров.

Показания к применению

Препарат Рефнот® показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при:

- Раке молочной железы в комплексной терапии с химиопрепаратами;
- В качестве иммуномодулятора при меланоме в диссеминированной стадии заболевания.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к фактору некроза опухолей-тимозин альфа 1 рекомбинантный или любому другому составному компоненту препарата.

Беременность и период кормления грудью.

Детский возраст до 18 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Режим дозирования

Непосредственно перед применением содержимое флакона растворяют в 1 мл воды для инъекций. Растворенный препарат хранению не подлежит.

Рак молочной железы

Для лечения рака молочной железы в комбинации с химиотерапией средняя суточная доза препарата составляет 200000 ЕД. Вводят препарат подкожно в день химиотерапии (за 30 минут) и в течение 4-х дней после химиотерапии 1 раз в сутки.

Иммуномодулятор при меланоме

В качестве иммуномодулятора при меланоме в диссеминированной стадии заболевания препарат Рефнот вводится подкожно в дозе 100000 ЕД 1 раз в день, пять раз в неделю (затем 2 дня перерыв) или в дозе 400000 ЕД 1 раз в сутки, 3 раза в неделю (через день) в течение 2 – 4 недель до химиотерапии. Возможно введение препарата подкожно в дозе 400000 ЕД в одно или несколько мест, места проведения инъекций рекомендуется чередовать. При применении без последующей химиотерапии препарат Рефнот вводится подкожно в дозе 100000 ЕД 1 раз в день, пять раз в неделю (затем 2 дня перерыв) в течение 4 недель. При отсутствии прогрессирования болезни введение препарата может быть продолжено.

Способ применения

Подкожно

Побочное действие

Нарушения со стороны иммунной системы: гиперчувствительность.

Общие нарушения и реакции в месте введения: кратковременное (до нескольких часов) повышение температуры на 1-2 °С, озноб.

Передозировка

Симптомы

До настоящего времени не описано случаев передозировки.

Лечение

В случае проявления симптомов передозировки лечение симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Комбинации препарата Рефнот с α_2 - или γ -интерферонами обладают синергическим цитотоксическим эффектом. Рефнот усиливает противовирусную активность рекомбинантного интерферона гамма в 100-1000 раз (против вируса везикулярного стоматита).

Препарат Рефнот увеличивает эффективность химиопрепаратов: актиномицин Д, цитозар, доксорубицин, против опухолевых клеток слабо чувствительных к ним, ликвидируя эту резистентность. Это позволяет рассматривать препарат Рефнот как модификатор противоопухолевого действия химических цитостатиков в случаях множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток.

Особые указания

Нежелательные реакции снимаются дополнительным приемом индометацина или ибупрофена, которые не влияют на цитотоксическое действие препарата (см. раздел «Побочное действие»).

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в расчете на один флакон, то есть, по сути, не содержит натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Отсутствуют данные о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения во флаконах по 100000 ЕД активного вещества на 1 флакон.

По 100000 ЕД во флаконах вместимостью 5 мл или 3 мл. Флаконы герметично укупорены пробками резиновыми медицинскими и обкатаны колпачками алюминиевыми.

По 1, 5, 10 или 20 флаконов - в пачку из картона коробочного или в контурную ячейковую упаковку или в кассетную контурную упаковку. Контурную упаковку - в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте, при температуре 2-10 °С. Не замораживать.

Срок годности

2 года.

Растворенный препарат хранению не подлежит.

Условия отпуска из аптек

Отпускается по рецепту врача.

Наименование и адрес производителя

Российская Федерация

ООО «Рефнот-Фарм»

Юридический адрес:

123557, г. Москва, ул. Пресненский Вал, д. 17, стр. 1, этаж 4, пом. XVI, ком. 17.

Адрес места производства:

Московская обл., г.о. Красногорск, п. Мечниково, влд. 11, стр. 1

Тел./факс: +7(4967) 36-07-71, +7 (495) 120-12-47, +7 (499) 455-00-18

Адрес электронной почты: info@refnot.ru

Владелец регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии

Российская Федерация

ООО «Рефнот-Фарм»

123557, г. Москва, ул. Пресненский Вал, д. 17, стр. 1, этаж 4, пом. XVI, ком. 17.

Тел./факс: +7(4967) 36-07-71, +7 (495) 120-12-47, +7 (499) 455-00-18

Адрес электронной почты: info@refnot.ru