

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

Рефнот, 100000 ЕД, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фактор некроза опухолей-тимозин альфа 1 рекомбинантный.

Каждый флакон содержит 100000 ЕД фактора некроза опухолей-тимозин альфа 1 рекомбинантного.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Получено с использованием клеток *Escherichia coli* по технологии рекомбинантной ДНК.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

Рыхлая или пористая масса белого цвета. Гигроскопична.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Рефнот показан к применению у взрослых при:

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

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозированияРак 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.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к фактору некроза опухолей-тимозин альфа 1 рекомбинантному или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Нежелательные реакции снимаются дополнительным приемом индометацина или ибупрофена, которые не влияют на цитотоксическое действие препарата (см. раздел 4.8).

Вспомогательные вещества

Натрий

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3).

Лактация

Противопоказан в период кормления грудью (см. раздел 4.3).

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нарушения со стороны иммунной системы: гиперчувствительность.

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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

До настоящего времени не описано случаев передозировки.

Лечение

В случае проявления симптомов передозировки лечение симптоматическое.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; другие противоопухолевые средства.

Код АТХ: L01XX

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 Рефнота *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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннит (маннитол)

Натрия хлорид

Натрия фосфат дигидрат (натрия фосфат однозамещенный 2-водный)

Натрия фосфат додекагидрат (натрия фосфат двузамещенный 12-водный)

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.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В сухом, защищённом от света месте, при температуре 2-10 °С. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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.

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

Непосредственно перед применением содержимое флакона растворяют в 1 мл воды для инъекций.

Растворенный препарат хранению не подлежит.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Рефнот-Фарм»

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

Тел./факс: +7 (495) 374-87-66

Адрес электронной почты: info@refnot.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Рефнот-Фарм»

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

Тел./факс: +7 (495) 374-87-66

Адрес электронной почты: info@refnot.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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