

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЦИТОФЛАВИН раствор для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: Инозин+Никотинамид+Рибофлавин+Янтарная кислота.

В 1 л препарата содержится 20 г инозина, 10 г никотинамида, 2 г рибофлавина, 100 г янтарной кислоты.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачная жидкость жёлтого цвета

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

У взрослых в комплексной терапии:

- инфаркта мозга;
- последствий цереброваскулярных болезней (инфаркта мозга, церебрального атеросклероза);
- токсической и гипоксической энцефалопатии при острых и хронических отравлениях, эндотоксикозах, посленаркозном угнетении сознания, а также для профилактики и лечения гипоксической энцефалопатии при кардиохирургических операциях с использованием искусственного кровообращения;
- диабетической полинейропатии;
- для профилактики когнитивных расстройств после обширных хирургических вмешательств у пациентов старше 60 лет.

У детей (в том числе недоношенных со сроком гестации 28–36 недель) в периоде новорождённости в комплексной терапии:

- церебральной ишемии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

У взрослых

ЦИТОФЛАВИН применяют только внутривенно капельно в разведении на 100–200 мл 5–10 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида.

Скорость введения 3–4 мл/мин.

При инфаркте мозга препарат вводят в максимально ранние сроки от начала развития заболевания в объёме 10 мл на введение с интервалом 8–12 часов в течение 10 дней. При тяжёлой форме течения заболевания разовую дозу увеличивают до 20 мл.

При последствиях цереброваскулярных болезней (инфаркта мозга, церебрального атеросклероза) препарат вводят в объёме 10 мл на введение один раз в сутки в течение 10 дней.

При токсической и гипоксической энцефалопатии препарат вводят в объёме 10 мл на введение два раза в сутки с интервалом 8–12 часов в течение 5 дней. При коматозном состоянии – в объёме 20 мл на введение в разведении на 200 мл раствора декстрозы. При посленаркозном угнетении сознания – однократно в тех же дозах. В терапии гипоксической энцефалопатии при кардиохирургических операциях с использованием искусственного кровообращения вводят по 20 мл препарата в разведении на 200 мл 5 % раствора декстрозы за 3 дня до операции, в день операции и в течение 3 дней после операции.

При диабетической полинейропатии препарат вводят в объёме 20 мл на введение в разведении на 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида один раз в сутки в течение 10 дней. На следующие сутки после окончания курса лечения назначают препарат «ЦИТОФЛАВИН® таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой»: по 2 таблетки 2 раза в сутки с интервалом между приёмами 8–10 часов в течение 75 дней.

Для профилактики когнитивных расстройств после обширных хирургических вмешательств у пациентов пожилого возраста препарат вводят в объёме 20 мл на введение в разведении на 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Курс лечения – 7 дней по схеме: первое введение – за сутки до операции; второе – интраоперационное введение после осуществления вводного наркоза (начало инфузии в течение 30 минут от начала операции), затем в течение 5 дней после операции. В дальнейшем рекомендуется применение препарата «ЦИТОФЛАВИН таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой» по 2 таблетки 2 раза в сутки с интервалом между приёмами 8–10 часов в течение 25 дней.

У детей (в том числе недоношенных) в периоде новорождённости с церебральной ишемией суточная доза препарата ЦИТОФЛАВИН составляет 2 мл/кг. Рассчитанную суточную дозу препарата вводят внутривенно капельно (медленно) после разведения в 5 % или 10 % растворе декстрозы (в соотношении не менее 1:5). Время первого введения – первые 12 часов после рождения. Оптимальным временем для начала терапии являются первые 2 часа жизни. Рекомендуется вводить приготовленный раствор с помощью инфузионного насоса, со скоростью от 1 до 4 мл/ч, обеспечивая равномерное поступление препарата в кровоток в течение суток – в зависимости от рассчитанного суточного объёма растворов для базисной терапии, состояния гемодинамики пациента и показателей кислотно-основного состояния. Курс лечения составляет в среднем 5 суток.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста изменение режима дозирования не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью изменение режима дозирования не требуется.

Применение у пациентов с нарушенной функцией печени

У пациентов с нарушением функций печени изменение режима дозирования не требуется.

Пациенты с алкалозом

У детей (в том числе недоношенных) в периоде новорождённости возможно развитие алкалоза. Следует уменьшить скорость введения раствора, содержащего ЦИТОФЛАВИН или временно прекратить инфузию новорождённым (недоношенным) детям:

– находящимся на искусственной вентиляции лёгких - при появлении признаков смешанного (респираторно-метаболического) алкалоза, угрожающего развитием нарушений мозгового кровообращения;

– при сохранённом спонтанном дыхании и респираторной поддержке методом постоянного положительного давления в дыхательных путях (СИПАП) или получающим воздушно-кислородную смесь через маску - при появлении лабораторных признаков метаболического алкалоза, угрожающего появлением или учащением приступов апноэ.

Способ применения

Внутривенно капельно в разведении.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность (см. раздел 4.6).
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).
- Критическое состояние (до стабилизации центральной гемодинамики) и/или снижение парциального давления кислорода в артериальной крови ниже 60 мм рт.ст. (кроме периода новорождённости).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует с осторожностью применять препарат:

- при нефролитиазе;
- подагре;
- гиперурикемии.

У больных сахарным диабетом лечение проводить под контролем показателя глюкозы крови.

Возможно интенсивное окрашивание мочи в жёлтый цвет.

Вспомогательные вещества

В одной ампуле лекарственного препарата содержится 8,5 ммоль (195 мг) натрия, что необходимо принимать во внимание пациентам, находящимся на диете с низким содержанием натрия.

Дети

Введение препарата новорождённым (в том числе недоношенным) детям осуществлять под контролем показателей кислотно-основного состояния капиллярной крови не реже 2 раз в сутки (как перед началом, так и в процессе терапии). По возможности следует контролировать показатели сывороточного лактата и глюкозы.

Следует уменьшить скорость введения раствора, содержащего ЦИТОФЛАВИН, или временно прекратить инфузию новорождённым (в том числе недоношенным) детям:

– находящимся на искусственной вентиляции лёгких – при появлении признаков смешанного (респираторно-метаболического) алкалоза, угрожающего развитием нарушений мозгового кровообращения;

– при сохранённом спонтанном дыхании и респираторной поддержке методом постоянного положительного давления в дыхательных путях (СИПАП) или получающим воздушно-кислородную смесь через маску – при появлении лабораторных

признаков метаболического алкалоза, угрожающего появлением или учащением приступов апноэ.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Янтарная кислота, инозин, никотинамид совместимы с другими лекарственными средствами.

Рибофлавин уменьшает активность доксициклина, тетрациклина, окситетрациклина, эритромицина и линкомицина. Несовместим со стрептомицином.

Хлорпромазин, имипрамин, амитриптилин за счёт блокады флавинокиназы нарушают включение рибофлавина во флавинаденинмононуклеотид и флавинадениндинуклеотид и увеличивают его выведение с мочой.

Тиреоидные гормоны ускоряют метаболизм рибофлавина.

Уменьшает и предупреждает побочные эффекты хлорамфеникола (нарушение гемопоэза, неврит зрительного нерва).

Совместим с препаратами, стимулирующими гемопоэз, антигипоксантами, анаболическими стероидами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Противопоказано применение препарата при беременности из-за отсутствия клинических исследований в этой группе пациенток.

Лактация

Противопоказано применение препарата в период кормления грудью из-за отсутствия клинических исследований в этой группе пациенток.

Фертильность

В исследованиях на животных влияние на фертильность отсутствует.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с точными механизмами из-за возможного развития побочного действия (головокружение, психомоторное возбуждение). При развитии указанных побочных эффектов необходимо отказаться от управления транспортными средствами и работы с точными механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Результаты проведённых доклинических, клинических исследований и результаты мониторинга переносимости препарата, находящегося в обращении, свидетельствуют о хорошей переносимости препарата.

К наиболее часто регистрируемым нежелательным реакциям относятся озноб, чувство жара, слабость, повышение температуры тела, боль и покраснение по ходу вены. Данные реакции возникают в момент применения, купируются самостоятельно при уменьшении скорости введения или окончания инфузии, встречаются редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$).

Табличное резюме нежелательных реакций

Выделяют следующие категории частоты возникновения нежелательных реакций: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции представлены в таблице 1 в соответствии с системно-органным классом.

Таблица 1. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, применявших ЦИТОФЛАВИН.

Системно-органный класс	Частота развития нежелательных реакций	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Очень редко	Реакции гиперчувствительности, анафилактический шок
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Очень редко	Головная боль, головокружение, парестезия, тремор, гипестезия
<i>Психические нарушения</i>	Очень редко	Психомоторное возбуждение (беспокойство, повышенная двигательная активность)

Системно-органный класс	Частота развития нежелательных реакций	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Очень редко	Тахикардия, кратковременные боли и дискомфорт в области грудной клетки, ощущение учащения или усиления сердечных сокращений
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Очень редко	Повышение или понижение артериального давления, гиперемия или бледность кожных покровов разной степени выраженности
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Очень редко	Затруднение дыхания (одышка), удушье, першение в горле, сухой кашель, осиплость голоса, парестезия в носу, дизосмия, бронхоспазм
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Очень редко	Горечь, сухость, металлический привкус во рту, кратковременные боли и дискомфорт в эпигастральной области, тошнота, рвота, гипестезия полости рта, диспепсия
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Очень редко	Кожный зуд, сыпь, отёчность лица, крапивница, ангионевротический отёк, потливость
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	Очень редко	Транзиторная гипогликемия, гиперурикемия, обострение подагры. У детей (в том числе недоношенных) в периоде новорождённости возможно развитие алкалоза
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	Редко	Озноб, чувство жара, слабость, повышение температуры тела, боль и покраснение по ходу вены

Системно-органный класс	Частота развития нежелательных реакций	Нежелательные реакции
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Очень редко	Учащённое дыхание

Во избежание возникновения нежелательных реакций рекомендуется соблюдать режим дозирования и скорость введения препарата.

Описание отдельных нежелательных реакций.

Отмечены очень редкие случаи проявления повышенной чувствительности (анафилактический шок, ангионевротический отёк) у пациентов, получавших ЦИТОФЛАВИН. При возникновении данных нежелательных реакций пациенту необходимо прекратить лечение препаратом ЦИТОФЛАВИН и назначить соответствующую альтернативную терапию. Пациентов следует предупредить о том, что им не следует больше принимать ЦИТОФЛАВИН.

Дети

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях у новорождённых детей (группа детей из 304 человек), не отличались от реакций, отмеченных у взрослых.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

+7 (499) 578-06-70, +7 (499) 578-02-20

pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Сведения о передозировке препарата отсутствуют.

При передозировке проводить симптоматическую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Другие средства для лечения заболеваний нервной системы.

Код АТХ N07XX

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Фармакологические эффекты обусловлены комплексным воздействием входящих в состав препарата ЦИТОФЛАВИН компонентов.

ЦИТОФЛАВИН усиливает интенсивность аэробного гликолиза, что приводит к активации утилизации глюкозы и β -окисления жирных кислот, а также стимулирует синтез γ -аминомасляной кислоты в нейронах.

ЦИТОФЛАВИН увеличивает устойчивость мембран нервных и глиальных клеток к ишемии, что выражается в снижении концентрации нейроспецифических белков, характеризующих уровень деструкции основных структурных компонентов нервной ткани.

ЦИТОФЛАВИН улучшает коронарный и мозговой кровотоки, активирует метаболические процессы в центральной нервной системе, восстанавливает нарушенное сознание, способствует регрессу неврологической симптоматики и улучшает когнитивные функции мозга. Обладает быстрым пробуждающим действием при посленаркозном угнетении сознания.

При применении препарата ЦИТОФЛАВИН в первые 12 часов от начала развития инсульта наблюдаются благоприятное течение ишемических и некротических процессов в зоне поражения (уменьшение очага), восстановление неврологического статуса и снижение уровня инвалидизации в отдалённом периоде.

При терапии диабетической полинейропатии реализуется антиоксидантное действие препарата. Препарат ЦИТОФЛАВИН включает коферменты митохондриальных комплексов (рибофлавин, никотинамид), инозин (предшественник АТФ) и янтарную кислоту (сукцинат, компонент цикла Кребса), способствует активации аэробного метаболизма клеток, что приводит к увеличению уровня утилизации глюкозы. Применение препаратов янтарной кислоты при экспериментальном сахарном диабете у крыс сопровождалось снижением уровня циркулирующих продуктов перекисного

окисления липидов и холестерина липопротеидов низкой плотности. Производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты не уступают альфа-липоевой кислоте по эффективности экспериментальной терапии расстройств поведения и условнорефлекторного обучения при аллоксановом диабете. На фоне курсового применения янтарной кислоты в остром периоде аллоксанового диабета уменьшалась гипергликемия и нормализовался уровень триглицеридов.

5.2. Фармакокинетические свойства

При внутривенной инфузии со скоростью около 2 мл/мин (в пересчёте на неразбавленный ЦИТОФЛАВИН) янтарная кислота и инозин утилизируются практически мгновенно и в плазме крови не определяются.

Янтарная кислота: пик концентрации определяется в течение первой минуты после введения с дальнейшим быстрым снижением без кумуляции и возвращением её уровня к фоновым значениям в результате ферментативного распада до воды и углекислого газа.

Инозин метаболизируется в печени с образованием инозинмонофосфата с последующим его окислением до мочевой кислоты. В незначительном количестве выводится почками.

Никотинамид быстро распределяется во всех тканях, проникает через плаценту и в грудное молоко, метаболизируется в печени с образованием N-метилникотинамида, выводится почками. Период полувыведения из плазмы составляет около 1,3 часа, равновесный объём распределения – около 60 л, общий клиренс – около 0,6 л/мин.

Рибофлавин распределяется неравномерно: наибольшее количество – в миокарде, печени и почках. Период полувыведения из плазмы составляет около 2 часов, равновесный объём распределения – около 40 л, общий клиренс – около 0,3 л/мин. Проникает через плаценту и в грудное молоко. Связь с белками плазмы – 60 %. Выводится почками, частично в форме метаболита; в высоких дозах – преимущественно в неизменённом виде.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при однократном и многократном введении, генотоксичности, канцерогенности и репродуктивной и онтогенетической токсичности, специфический риск для человека не выявлен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Меглюмин
Натрия гидроксид
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 4.2.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Раствор для внутривенного введения в ампулах по 10 мл из коричневого стекла. По 5 ампул в контурной ячейковой упаковке, открытой или термосклеенной с покровной плёнкой или фольгой алюминиевой; 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем в картонной пачке. Для контроля первого вскрытия боковые клапаны пачки могут быть заклеены с двух сторон этикетками или термосклеены.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН»
(ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»)

Адрес: 192102, г. Санкт-Петербург, ул. Салова, д. 72, корп. 2, лит. А.

Тел.: +7 (812) 448-22-22.

Адрес электронной почты: info@polysan.ru.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.04.2023 № 6696
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН»
(ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»).

Адрес: 192102, г. Санкт-Петербург, ул. Салова, д. 72, корп. 2, лит. А.

Тел.: +7 (812) 448-22-22.

Адрес электронной почты: safety@polysan.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000973)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 04.07.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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