

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.

Каждый мл раствора содержит 20 мг инозина, 10 мг никотинамида, 2 мг рибофлавина (рибофлавина фосфат натрия), 100 мг 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

Препарат ЦИТОФЛАВИН показан к применению у взрослых пациентов (в возрасте 18 лет и старше) 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 взрослых пациентов старше 60 лет;
- острого периода черепно-мозговой травмы (ушиба головного мозга средней степени тяжести без сдавления).

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.

В комплексной терапии острого периода черепно-мозговой травмы (ушиба головного мозга средней степени тяжести без сдавления) препарат вводят в объёме 20 мл на введение в разведении на 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида 2 раза в день с интервалом 12±2 ч. Курс лечения – 10 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.

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

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 новорожденности).

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 новорожденным (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 новорожденным (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 СИПАП или получающим воздушно-кислородную смесь через маску – при появлении лабораторных признаков метаболического алкалоза, угрожающего появлением или учащением приступов апноэ.

4.5. Взаимодействие 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 работать с 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 проведенных 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

Системно-органный класс	Частота развития нежелательных реакций	Нежелательные реакции
<i>Психические нарушения</i>	Очень редко	Психомоторное возбуждение (беспокойство, повышенная двигательная активность)
<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

Системно-органный класс	Частота развития нежелательных реакций	Нежелательные реакции
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	Редко	Озноб, чувство жара, слабость, повышение температуры тела, боль и покраснение по ходу вены
<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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220045, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13, (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-92-88

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

Сведения о передозировке препарата отсутствуют.

Лечение

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 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.

Данные о клинической эффективности и безопасности

Результаты многоцентровых рандомизированных клинических исследований у пациентов в остром периоде ишемического инсульта («III фаза двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования препарата Цитофлавин у больных с острым нарушением мозгового кровообращения (инфарктами мозга) в первые три недели заболевания» (2004), CYTfishins (2009)) подтвердили, что при применении препарата ЦИТОФЛАВИН в первые 24 часа 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.

Применение препарата приводит к более быстрому регрессу очаговых неврологических расстройств, снижению сроков пребывания больных в неврологическом отделении, уменьшению летальности по сравнению с плацебо, улучшению когнитивных функций. Индекс социальной адаптации Бартел в конце раннего восстановительного периода на 120 сутки был выше у больных, получавших ЦИТОФЛАВИН, и приблизился к уровню «легкая зависимость от помощи окружающих», в то же время, пациенты, получавшие в остром периоде плацебо, по индексу социальной адаптации Бартел к 120 суткам оказались на уровне «выраженная зависимость от помощи окружающих». Применение препарата сопровождалось достоверно более отчетливым восстановлением интеллектуально - мнестических функций и когнитивной сферы: уже с 7 суток лечения регистрировалось улучшение ориентации во времени и пространстве, скорости восприятия, концентрации внимания, памяти, речевых функции и чтения. Использование препарата ЦИТОФЛАВИН в интенсивной терапии острых нарушений мозгового кровообращения в первые часы заболевания обуславливает более быстрое восстановление нейродинамики и реактивности ЦНС и ассоциируется со снижением летальности не только в остром, но и в раннем восстановительном периоде, в связи с чем, наиболее эффективным является начало терапии в первые 6–12 часов от начала заболевания. Лечение препаратом ЦИТОФЛАВИН хорошо переносилось больными, осложнений во время и после инфузии отмечено не было.

В международном многоцентровом рандомизированном простом слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности препарата ЦИТОФЛАВИН в остром периоде черепно-мозговой травмы (ЧМТ) у взрослых («МИТРА») изучалось влияние добавления препарата ЦИТОФЛАВИН к стандартной схеме терапии у пациентов с ЧМТ по критерию регресса посттравматической амнезии к 7 суткам после ЧМТ, или по исходу ЧМТ, оцененному через 90 дней от момента травмы по расширенной шкале исходов Глазго (Р-ШИГ). Популяцию исследования составили пациенты 18–63 лет с ЧМТ, соответствующей клиническому диагнозу ушиб головного мозга, с оценкой по шкале комы Глазго от 9 до 14 включительно, с условием начала терапии не позднее, чем через 24 часа от времени получения травмы, наличием посттравматической амнезии, спутанности сознания или дезориентации, которым не была показана нейрохирургическая операция. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: первая группа (82 пациента) получала терапию препаратом ЦИТОФЛАВИН внутривенно капельно по 20 мл 2 раза в сутки с интервалом 12 ± 2 ч, вторая группа (83 пациента) получала плацебо по аналогичной схеме. Полного восстановления (категория 8 по Р-ШИГ) достигли 24 (29,63%) пациента группы плацебо и 55 (73,33%)

пациентов группы ЦИТОФЛАВИН. Отношение шансов составило 6,53 (95% доверительный интервал (ДИ) 3.30-13.41), т.е. прием препарата ЦИТОФЛАВИН увеличивал шансы полного восстановления после ЧМТ в 6,53 раза в сравнении с плацебо. Анализ разности долей ответчиков показал, что между группами выявлена статистически значимая разница 44% (98,75% ДИ 26%–62%, $p < 0,0001$), что позволило сделать вывод о превосходстве терапии препаратом ЦИТОФЛАВИН над плацебо на основании оценки по шкале исходов Глазго (Р-ШИГ) и досрочно завершить исследование по причине демонстрации ранней эффективности. Также было выявлено статистически значимое различие в индексе Бартел на 14 день исследования по группам терапии ($p < 0,0001$). В исследовании показаны благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость препарата ЦИТОФЛАВИН: 5 случаев нежелательных явлений, которые имели возможную связь с применением препарата, были предвиденными (описанными в разделе 4.8), имели преходящий характер и легкую степень тяжести.

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании препарата ЦИТОФЛАВИН при внутривенном введении с последующим пероральным приемом у пациентов с ДПН («ЦИЛИНДР») оценена эффективность препарата на основании изменения общего балла по Общей шкале оценки неврологических симптомов (Total symptom score, TSS) относительно исходного на 12 неделе ступенчатой терапии. Исследуемая терапия проводилась в два этапа: внутривенные инфузии однократно в сутки в дозе 20 мл внутривенно капельно в течение 10 дней и последующий пероральный прием по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение 75 дней. В исследование рандомизировано 216 пациентов в возрасте от 45 лет до 74 лет с подтвержденным клиническим диагнозом сахарный диабет (СД) 2 типа и ДПН в соотношении ЦИТОФЛАВИН/плацебо 1:1. Изменение общего балла по шкале TSS в группе ЦИТОФЛАВИН составило – 2,65 баллов, в группе плацебо – 1,73 балла ($p < 0,001$), таким образом, терапия препаратом ЦИТОФЛАВИН приводила к достоверному отличному от плацебо, снижению частоты и выраженности симптомов ДПН, оцениваемых по шкале TSS, включая отдельные ее компоненты (парестезия, онемение). Достоверное улучшение по этим компонентам наблюдалось уже к окончанию инфузионной терапии препаратом ЦИТОФЛАВИН раствор для внутривенного введения (День 11) и сохранялось в течение 12 недель последующей терапии (пероральный прием таблеток ЦИТОФЛАВИН). К концу лечения также отмечалось достоверное уменьшение симптомов и по компоненту шкалы TSS «жжение». Терапевтический эффект препарата ЦИТОФЛАВИН был достигнут независимо от исходной степени компенсации СД 2 типа (как в подгруппе в группе пациентов с $Hb1Ac < 8,0\%$, так и в подгруппе пациентов с

Hb1Ac $\geq 8,0\%$). Лечение препаратом ЦИТОФЛАВИН показало лучшие результаты у пациентов с менее выраженной исходной симптоматикой диабетической полинейропатии (TSS $< 7,5$). Отличий в группе препарата ЦИТОФЛАВИН от группы плацебо по числу, степени тяжести, исходам нежелательных явлений не выявлено. Число пациентов с эпизодами гипогликемии составило 16 пациентов в группе препарата ЦИТОФЛАВИН и 25 в группе плацебо; все эпизоды не требовали специального лечения (только прием углеводной пищи или напитков) и разрешились без последствий. Таким образом, препарат характеризуется благоприятным профилем безопасности и влиянием на уровень гликемии у пациентов с СД.

Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата ЦИТОФЛАВИН в лекарственных формах раствор для внутривенного введения и таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, у пациентов пожилого возраста для профилактики когнитивных расстройств после обширных хирургических операций («CUT-cog-16») проводилось с участием 200 пациентов в возрасте от 60 до 80 лет. Пациенты, которым планировалось проведение кардиохирургической операции без искусственного кровообращения либо ортопедической операции (эндопротезирование тазобедренного сустава, остеосинтез при переломах проксимальной трети бедра, и др.) в условиях общей или комбинированной анестезии, были рандомизированы в соотношении 1:1 в одну из двух групп терапии. Из них 101 пациент получил препарат ЦИТОФЛАВИН (20 мл внутривенно капельно однократно в день перед операцией, интраоперационно, и в последующие 8 дней, с переходом на прием таблеток в режиме дозирования по 2 таблетки 2 раза в день в течение 25 дней), и 99 пациентов – плацебо по аналогичной схеме. Разница между группой препарата ЦИТОФЛАВИН и группой сравнения по среднему изменению общего балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) к концу периода терапии составила 1,5639 балла (95% ДИ 1,0150; 2,1129). Таким образом, на основании превышения нижней границы этого доверительного интервала (1,0150) границы признания превосходства, установленной протоколом (0,97 балла), была принята гипотеза о наличии превосходства препарата ЦИТОФЛАВИН над плацебо в отношении первичного критерия эффективности. В конце периода последующего наблюдения (день 90) группы различались по абсолютному значению общего балла MMSE ($p=0.003$, ANOVA) и по динамике общего балла по шкале MMSE ($p=0.0027$, ANOVA MMRM) в пользу препарата ЦИТОФЛАВИН. Статистически значимых межгрупповых различий как по частоте нежелательных явлений, не имевших

критериев серьезности, так и по частоте серьезных нежелательных явлений, выявлено не было.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

В открытом рандомизированном трехэтапном последовательном исследовании («СТФ-амр-I-2019») оценивали фармакокинетический профиль действующих веществ (Инозин, Никотинамид, Рибофлавин и Янтарная кислота) препарата ЦИТОФЛАВИН при однократном внутривенном инфузионном введении препарата в объеме 20,0 мл в разведении с различными растворителями со скоростью 4,0 мл/мин у здоровых добровольцев обоих полов в возрасте от 18 до 55 лет включительно (Таблица 2).

Таблица 2. Фармакокинетические показатели действующих веществ препарата ЦИТОФЛАВИН при однократном внутривенном инфузионном введении в объеме 20,0 мл в разведении в 200 мл 5 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида у здоровых добровольцев

Растворитель	C _{max} , мкг/мл ¹ или нг/мл ²	T _{max} , ч	AUC ₀₋₂₄ , мкг·ч/мл ¹ или нг·ч/мл ²	V _{dss} , л	t _{1/2} , ч	Cl _b , л/ч
Инозин						
5 % раствор декстрозы (n=12)	1,0 (0,7;1,6)	0,6 (0,5;1,5)	0,9 (0,5;1,9)	427,6 (406,6;1025,9)	0,6 (0,4;3,8)	498,0 (265,3;626,7)
0,9 % раствор натрия хлорида (n=12)	0,7 (0,2;1,1)	0,9 (0,6;1,3)	1,0 (0,2;2,5)	1576,4 (752,6;2606,9)	0,2 (0,1;5,7)	1444,7 (299,7;4436,7)
Никотинамид						
5 % раствор декстрозы (n=12)	2916,3 (2328,9;4018,8)	0,8 (0,7;0,8)	3320,6 (2790,8;4734,1)	46,0 (37,3;58,4)	0,6 (0,4;3,0)	60,0 (42,0;69,4)
0,9 % раствор натрия хлорида (n=12)	2769,6 (2249,2;3495,0)	0,8 (0,7;1,0)	3732,7 (2360,6;3834,9)	55,6 (39,2;83,0)	0,4 (0,2;1,1)	53,5 (51,7;82,1)
Рибофлавин						
5 % раствор декстрозы (n=12)	594,4 (528,8;703,6)	0,6 (0,5;0,8)	655,5 (534,2;709,8)	127,9 (75,9;192,2)	7,3 (6,4;9,9)	59,9 (53,5;71,8)
0,9 % раствор натрия хлорида (n=12)	622,1 (478,4;825,7)	0,8 (0,6;0,9)	643,3 (556,8;817,6)	62,3 (50,1;122,5)	5,5 (3,0;6,2)	61,7 (48,8;71,8)
Янтарная кислота						
5 % раствор	35,1 (29,9;47,8)	0,7 (0,5;0,8)	31,2 (23,9;39,7)	29,3 (20,9;43,2)	1,3 (0,4;3,2)	65,0 (50,2;83,5)

Растворитель	$C_{\max}$, мкг/мл ¹ или нг/мл ²	$T_{\max}$, ч	AUC_{0-24} , мкг·ч/мл ¹ или нг·ч/мл ²	V_{dss} , л	$t_{1/2}$, ч	Cl_b , л/ч
декстрозы (n=12)						
0,9 % раствор натрия хлорида (n=12)	35,5 (27,8;53,5)	0,8 (0,7;0,9)	29,6 (26,1;40,3)	59,8 (23,6;186,3)	2,5 (0,4;6,2)	60,7 (38,7;77,0)
¹ – для инозина и янтарной кислоты, ² – для никотинамида и рибофлавина. Данные представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартиля (LQ, UQ), n – количество субъектов в группе. Фармакокинетические показатели: AUC_{0-24} – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от начального момента времени до отбора последнего образца крови через 24 ч, Cl_b – клиренс из плазмы крови, $C_{\max}$ – максимальная концентрация в плазме крови, $T_{\max}$ – время достижения максимальной концентрации в плазме крови, $t_{1/2}$ – период полувыведения из плазмы крови, V_{dss} – кажущийся объем распределения в стационарном состоянии. Статистически значимые различия фармакокинетических показателей действующих веществ препарата между группами добровольцев, получавших инфузионное введение препарата в разведении с разными растворителями, с использованием <i>Dunn test</i> выявлены не были ($p>0,05$).						

Статистически значимые различия фармакокинетических показателей ($C_{\max}$, $T_{\max}$, AUC_{0-24} и V_{dss}) действующих веществ препарата ЦИТОФЛАВИН (Инозин, Никотинамид, Рибофлавин и Янтарная кислота) между группами здоровых добровольцев, получавших инфузионное введение препарата в объеме 20,0 мл в разведении в 200 мл 5 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида, оцененные с использованием *Dunn test* не выявлены ($p>0,05$).

Никотинамид быстро распределяется во всех тканях, проникает через плаценту и в грудное молоко. Равновесный объем распределения – около 60 л.

Рибофлавин распределяется неравномерно: наибольшее количество – в миокарде, печени и почках. Равновесный объем распределения – около 40 л. Проникает через плаценту и в грудное молоко. Связь с белками плазмы – 60 %.

Биотрансформация

Инозин метаболизируется в печени с образованием инозинмонофосфата с последующим его окислением до мочевой кислоты.

Никотинамид метаболизируется в печени с образованием N-метилникотинамида.

Рибофлавин трансформируется во флавинаденинмононуклеотид (ФМН) и флавинадениндинуклеотид (ФАД) в митохондриях.

Янтарная кислота участвует в реакциях энергетического обмена, и полностью распадается до конечных продуктов обмена (двуокси углерода и воды).

Элиминация

Инозин, никотинамид выводятся почками.

Рибофлавин выводится почками, частично в форме метаболита; в высоких дозах – преимущественно в неизменённом виде.

Числовые значения фармакокинетических показателей элиминации ($t_{1/2}$, Cl_b) при однократном внутривенном инфузионном введении препарата ЦИТОФЛАВИН в объеме 20,0 мл в разведении в 200 мл 5 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида со скоростью 4,0 мл/мин у здоровых добровольцев представлены в Таблице 2. Статистически значимые различия показателей элиминации ($t_{1/2}$, Cl_b) действующих веществ препарата ЦИТОФЛАВИН (Инозин, Никотинамид, Рибофлавин и Янтарная кислота) между группами здоровых добровольцев, получавших инфузионное введение препарата в объеме 20,0 мл в разведении в 200 мл 5 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида, оцененные с использованием Dunn test не выявлены ($p > 0,05$).

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 (N-метилглюкамин)

Натрия гидроксид

Вода для инъекций

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

Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света, при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 мл в ампулы из коричневого стекла. На ампулу наклеивают этикетку самоклеящуюся. По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из плёнки полимерной. Контурную ячейковую упаковку термосклеивают с плёнкой покровной или фольгой алюминиевой или оставляют открытой. 1 или 2 контурные ячейковые упаковки

вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку. 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, и другие манипуляции с препаратом.

Нет особых требований к утилизации.

Препарат непосредственно перед применением разводят в 100–200 мл 5–10 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора натрия хлорида.

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

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

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

Республика Беларусь

ООО «ПромоСолюшн»

Адрес: 220007, г. Минск, ул. Могилевская, д. 39А, БЦ Время, оф. 210

Тел.: + 375 29 158 53 05

Адрес электронной почты: info@promosolution.by

Республика Казахстан

ТОО «REGICOM»

Адрес: 050046, г. Алматы, пр. Абылай хана, д. 122/64, кв. 12

Тел.: +7 (705) 132-78-51, +7 (727) 261-22-15

Адрес электронной почты: safety@regicompany.com

Кыргызская Республика

ИП Ни Евгения Владимировна

Адрес: 720031, г. Бишкек, ул. Найманбаева, д. 11

Тел.: + 996 779 325498

Адрес электронной почты: ni.evgeniya@bk.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000973)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 21.01.2004

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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