

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

Дибуфелон, 200 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фенозановая кислота.

Каждая капсула содержит 200 мг фенозановой кислоты.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы № 1 цилиндрической формы с полусферическими концами желтого цвета. Содержимое капсул – гранулы белого или белого с желтоватым оттенком цвета или смесь гранул и порошка белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

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

Препарат Дибуфелон показан к применению у взрослых в качестве комбинированной терапии парциальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

В качестве комбинированной терапии у пациентов с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без рекомендуемая начальная доза препарата составляет 400 мг в сутки: 200 мг утром и 200 мг вечером. При хорошей переносимости дозу препарата повышают на 200 мг в сутки с интервалом в 5–7 дней: сначала до 600 мг (400 мг утром и 200 мг вечером) и далее до 800 мг (400 мг утром и 400 мг вечером). Максимальная суточная доза препарата – 800 мг/сутки.

Продолжительность лечения определяется клинической эффективностью (ответом на лечение) и переносимостью препарата.

Отменяют препарат постепенно, снижая дозу на 200 мг в сутки с интервалом в 5–7 дней.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Дибуфелон у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Капсулы принимают внутрь целиком во время приема пищи 2 раза в сутки: утром – до 10 часов и вечером – не позднее 18 часов.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к фенозановой кислоте или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- выраженные нарушения функции печени;
- миастения;
- тяжелая дыхательная недостаточность (частота дыхательных движений более 22/мин);
- детский возраст до 18 лет (см. раздел 4.2);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Во время лечения необходимо осуществлять контроль за функциональным состоянием печени.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования *in vivo*

Фармакодинамическое взаимодействие

В тесте максимального электрошока (МЭШ) установлено, что фенозановая кислота потенцирует противосудорожное действие вальпроевой кислоты и карбамазепина, что проявляется ослаблением тяжести судорожных проявлений (максимально в 2,3 раза по баллам) и устранением тонической экстензии конечностей. Наиболее выраженное потенцирующее действие фенозановой кислоты выявляется в отношении карбамазепина: в данной комбинации тяжесть судорожных реакций ослабевает (максимально в 4,5 раза по баллам) и отмечается полная защита от развития тонических судорог и генерализованных клонических реакций.

Фармакокинетическое взаимодействие

Совместное применение препаратов фенозановой кислоты и вальпроевой кислоты не оказало значимого влияния на их фармакокинетические параметры, что позволяет предположить отсутствие фармакокинетического взаимодействия при комбинированной терапии этими препаратами. При совместном применении препаратов фенозановой кислоты и карбамазепина установлено статистически значимое снижение времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) фенозановой кислоты и среднего времени удерживания карбамазепина в организме (MRT). Выявленные различия свидетельствуют о возможном взаимном влиянии фенозановой кислоты и карбамазепина на временные фармакокинетические параметры.

Препарат также усиливает действие нейролептиков, антидепрессантов, наркотических анальгетиков, алкоголя.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Противопоказано применение препарата при беременности в связи с отсутствием опыта клинического применения у данной категории пациентов.

Лактация

Противопоказано применение препарата в период грудного вскармливания в связи с отсутствием опыта клинического применения у данной категории пациентов.

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

Дибуфелон оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Дибуфелон может вызывать сонливость (см. раздел 4.8) и, тем самым, влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

В период лечения препаратом Дибуфелон следует избегать деятельности, требующей концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдаемые в клинических исследованиях при применении препарата Дибуфелон, перечислены в соответствии с поражением органов и систем и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: 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 ($< 1/10\ 000$).

Нарушения метаболизма и питания:

нечасто: повышение или снижение массы тела, расстройства аппетита.

Нарушения со стороны нервной системы:

нечасто: головная боль, сонливость.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто: тошнота;

нечасто: боль в эпигастральной области, диарея, сухость во рту.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто: зуд кожи, кожная сыпь (включая мелкоточечную сыпь), покраснение, повышенная потливость.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

нечасто: преждевременная эякуляция.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

нечасто: плохое самочувствие, выраженная слабость.

Сообщения 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

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>

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка фенозановой кислотой проявляется в виде усиления нежелательных реакций препарата. Симптомами передозировки могут быть головная боль, сонливость и тошнота.

Лечение

При возникновении симптомов передозировки следует отменить прием препарата, вызвать рвоту, принять активированный уголь или произвести промывание желудка.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические препараты; другие противоэпилептические препараты.

Код АТХ: N03AX.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Фенозановая кислота – это синтетический антиоксидант из класса пространственно-затрудненных фенолов. Препарат стабилизирует нейрональные мембраны посредством

торможения процессов перекисного окисления и изменения состава липидов клеточных мембран головного мозга. Оказывает нейропротекторное действие. Корректируя показатели микровязкости липидного компонента клеточной мембраны, фенозановая кислота снижает активность аденилатциклазы и активирует протеинкиназу С. Нормализует процессы возбуждения в центральной нервной системе (ЦНС), оказывает нейротропное действие. Предупреждает развитие судорожных приступов, тонического разгибания, устраняет эпилептиформную активность. Улучшает когнитивные функции у пациентов с эпилепсией, способствует уменьшению неврологического дефицита и улучшению повседневной двигательной активности.

В модели фокальной эпилепсии фенозановая кислота как в режиме монотерапии, так и в комбинации с вальпроевой кислотой, вызывает замедление генерализации очагов эпилептической активности и препятствует формированию стабильной эпилептической системы.

Нейрохимический анализ показал, что фенозановая кислота повышает уровни тормозных аминокислот таурина и глицина в гипоталамусе и гиппокампе, сниженных при судорогах, индуцированных МЭШ.

Снижение аккумуляции в мозге кортикостерона, вызываемое фенозановой кислотой, может, наряду с ее антиоксидантным действием, опосредовать защитные эффекты на уровне нейронов гиппокампа. Снижение секреции глюкокортикоидов может быть одним из ключевых механизмов противоэпилептического, адаптогенного, антидепрессивного и потенциального противоэпилептогенного эффектов фенозановой кислоты.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Препарат быстро всасывается в системный кровоток из желудочно-кишечного тракта. После приема препарата в дозе 200 мг максимальная концентрация (C_{max}) в среднем составляет $102,52 \pm 37,91$ нг/мл, время ее достижения $T_{max} - 3,33 \pm 0,98$ ч. При увеличении дозы с 200 мг до 400 мг показатель AUC_{0-t} повышался с $1051,25 \pm 475,02$ до $2652,15 \pm 1054,13$ нг*ч/мл, и различия между скорректированными по дозе показателями составили 26,14 % (в пользу большей дозировки).

Распределение

В исследованиях *in vitro* выявлена высокая вариабельность степени связывания фенозановой кислоты с белками плазмы крови на 20–65 % в зависимости от концентрации.

Высокие значения объема распределения (V_d) – после приема препарата в дозе 200 мг и 400 мг $3543,32 \pm 1797,62$ и $3434,30 \pm 1882,68$ л соответственно свидетельствуют о том, что препарат хорошо проникает в органы и ткани. Исследование тканевой доступности фенозановой кислоты подтвердило ее поступление в периферические ткани с наиболее интенсивным распределением в ткани печени и почек, а также головного мозга, являющегося зоной реализации противосудорожного эффекта. Изучение проницаемости и транспорта фенозановой кислоты показало, что она предположительно может быть отнесена к соединениям со средней проницаемостью и не является субстратом для транспортного белка Р-гликопротеина.

Биотрансформация

Фенозановая кислота характеризуется длительным нахождением в системном кровотоке в неизменном виде, что может быть обусловлено ее сравнительно высокой метаболической стабильностью, выявленной *in vitro*.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет $19,32 \pm 11,87$ ч при приеме препарата в дозе 200 мг и $17,07 \pm 7,38$ ч – в дозе 400 мг. Близость $T_{1/2}$ после приема в дозах 200 мг и 400 мг позволяет полагать, что выведение фенозановой кислоты не является насыщаемым процессом, т.е. скорость выведения не зависит от принятой дозы препарата. После приема препарата в дозе

200 мг и 400 мг среднее значение общего клиренса препарата (CL_T) составляет $151,90 \pm 66,31$ и $140,25 \pm 44,91$ л/час соответственно.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика фенозановой кислоты нелинейна по отношению к дозе – AUC_{0-t} увеличивается больше, чем следовало ожидать исходя из пропорциональности показателя принимаемой дозы.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы:

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Повидон К-17

Кальция стеарат

Твердые желатиновые капсулы № 1:

Титана диоксид

Оксид железа желтый

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

2 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПИК-ФАРМА»

125047, г. Москва, пер. Оружейный, д. 25, стр. 1, помещ. I, этаж 1

Тел.: +7 (495) 925-57-00

pikfarma@pikfarma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПИК-ФАРМА»

125047, г. Москва, пер. Оружейный, д. 25, стр. 1, помещ. I, этаж 1

Тел.: +7 (495) 925-57-00

pikfarma@pikfarma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002742)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Дибуфелон доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).