

# ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

## ДИФЕНИН®

### **Состав:**

*действующее вещество:* дифенин (смесь основы фенитоина и натрия гидрокарбоната);

1 таблетка содержит дифенина 117 мг;

*вспомогательные вещества:* натрия гидрокарбонат, крахмал картофельный, кальция стеарат, тальк.

**Лекарственная форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтическая группа.** Противозепилептические средства. Производные гидантоина. Код АТС N03A B02.

### **Клинические характеристики.**

**Показания.** Эпилепсия, преимущественно большие эпилептические припадки (grand mal). Эпилептический статус с тонико-клоническими судорогами. Лечение и профилактика эпилептических припадков в нейрохирургии.

Иногда назначают для лечения нарушений сердечного ритма, обусловленных органическими поражениями ЦНС, передозировкой сердечных гликозидов.

В качестве препарата второго ряда или в комбинации с карбамазепином показан при невралгии тройничного нерва.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к гидантоиновым противосудорожным средствам. Сердечная недостаточность, синдром Адамса-Стокса, АВ-блокада II-III степени, синоатриальная блокада, синусовая брадикардия; печеночная или почечная недостаточность, кахексия, порфирия. *С осторожностью:* детям с проявлением рахита, пациентам пожилого возраста, при сахарном диабете, хронических заболеваниях печени и почек, хроническом алкоголизме.

**Способ применения и дозы.** Внутрь, во время или после еды (во избежание раздражения слизистой оболочки желудка).

*При эпилепсии* (парциальные и генерализованные тонико-клонические припадки) разовая доза для взрослых —  $\frac{1}{2}$ -1 таблетка. Принимают 2-3 раза в сутки. По показаниям, для достижения оптимального терапевтического эффекта, суточную дозу можно доводить до 3-4 таблеток. Максимальные дозы для взрослых: разовая — 3 таблетки, суточная — 8 таблеток.

Детям в возрасте от 5 до 8 лет назначают по  $\frac{1}{2}$  таблетки 2 раза в сутки, в возрасте старше 8 лет — по  $\frac{1}{2}$ -1 таблетке 2 раза в сутки (из расчёта 4-8 мг/кг массы тела в сутки).

*Аритмии:* взрослым — по 1 таблетке 4 раза в сутки (эффект проявляется на 3-5-е сутки), затем суточную дозу следует уменьшить до 3 таблеток. Для быстрого достижения терапевтической концентрации (на 1-2-е сутки) — по 2 таблетки 4 раза в первые сутки, по 1 таблетке 5 раз — на

2-3-и сутки и по 1 таблетке 2-3 раза в сутки — с 4-го дня лечения.

*Невралгия тройничного нерва:* по 1-3 таблетки в сутки.

### **Побочные реакции.**

*Со стороны нервной системы:* головокружение, возбуждение, затруднение дыхания, тремор, атаксия, нистагм, нарушение координации движений, спутанность сознания, диплопия, бессонница, изменения настроения, сонливость, головная боль, мышечная слабость, дизартрия; в единичных случаях — периферическая невропатия, дискинезия (включая хорею, дистонию).

*Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, рвота, токсический гепатит, гиперплазия десен (чаще у больных в возрасте до 23 лет), снижение аппетита, запор, повреждения печени.

*Со стороны системы кроветворения:* редко — тромбоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения, мегалобластная анемия. Есть сообщения о возможной связи приема препарата с развитием лимфаденопатии, включающей доброкачественную гиперплазию лимфатических узлов, псевдолимфому, лимфому и болезнь Ходжкина.

*Со стороны костно-мышечной системы:* изменения соединительной ткани (огрубление черт лица, контрактура Дюпюитрена); редко — полиартропатия; при длительном применении (более 10 лет) — нарушение кальциево-фосфорного обмена, остеомаляция, переломы костей.

*Аллергические реакции:* кожная сыпь, лихорадка; в единичных случаях — буллезный, пурпурный или эксфолиативный дерматит с гепатитом, красная волчанка, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Дерматологические проявления иногда сопровождаются скарлатиноподобными или кореподобными высыпаниями.

*Со стороны иммунной системы:* в единичных случаях поступали сообщения о возможном развитии синдрома гиперчувствительности (может включать такие симптомы как артралгия, эозинофилия, лихорадка, дисфункция печени, лимфаденопатия или сыпь), узелковый периартериит, изменение уровней иммуноглобулинов.

*Другие:* гирсутизм; редко — потеря массы тела; в единичных случаях — гипертрихоз, болезнь Пейрони, интерстициальный нефрит, пневмонит. У больных сахарным диабетом возможно возникновение гипергликемии.

При выраженных побочных явлениях дозу постепенно снижают или же совсем прекращают прием препарата.

**Передозировка.** *Симптомы:* наблюдается усиление побочных эффектов: тошнота, рвота, боль в области живота, дрожание рук, нарушение зрения, нистагм, атаксия, дизартрия, спутанность или потеря сознания, кома, отсутствие реакции зрачков на свет, гипотензия, угнетение дыхания, апноэ.

*Лечение:* если больной находится в сознании, ему необходимо промыть желудок, дать активированный уголь или другие сорбенты. Может быть необходима искусственная вентиляция легких при угнетении ЦНС, дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Может быть назначен гемодиализ, поскольку фенитоин не полностью связывается с белками плазмы. Лечение симптоматическое. Антидот неизвестен.

## ***Применение в период беременности или кормления грудью.***

При беременности препарат необходимо назначать только по жизненным показаниям, когда польза лечения для матери превышает риск для плода.

Препарат проникает в грудное молоко в концентрациях, достаточных, чтобы вызвать побочные эффекты у грудного ребенка, поэтому его применение кормящей матери противопоказано.

**Дети.** Препарат в данной лекарственной форме назначают детям от 5 лет при эпилепсии.

Детям (особенно в период роста) рекомендуется назначать Дифенин® в сочетании с витаминами D и K, поскольку возможно развитие остеопатий типа рахита, гипокальциемии, нарушений свертывания крови.

## ***Особенности применения.***

Внезапное прекращение лечения Дифенином® у пациентов, страдающих эпилепсией, может спровоцировать развитие «синдрома отмены».

У пациентов с эпилепсией при необходимости резкой отмены препарата (например, при развитии аллергических реакций или реакций повышенной чувствительности) необходимо применять противосудорожные средства, не относящиеся к производным гидантоина.

При острой алкогольной интоксикации концентрация фенитоина в плазме крови может повышаться, при хроническом алкоголизме — понижаться.

При недостаточной эффективности препарата рекомендуется назначать другой противоэпилептический препарат.

Существуют сообщения о возможности возникновения суицидального поведения или идей у некоторых пациентов, которые лечились противоэпилептическими препаратами. Поэтому нельзя исключать возникновение таких случаев и при применении Дифенина®, что требует соответствующего мониторинга со стороны врачей и близких пациента за возможными признаками или склонностью пациента к суицидальному поведению.

Повышенный уровень фенитоина, который поддерживается в плазме крови, может вызывать состояния, характеризующиеся делирием, психозом или энцефалопатией или редко — необратимой дисфункцией мозжечка. Соответственно, при первых признаках острой токсичности рекомендуется определение уровня фенитоина в крови. Необходимо снижение дозы при избыточном уровне препарата в крови, если симптомы не исчезают, рекомендуется прекращение терапии препаратом.

Препараты зверобоя не должны применяться во время приема Дифенина®, поскольку существует риск снижения концентрации фенитоина в плазме крови и снижения эффективности препарата.

Сообщалось о случаях гипергликемии, вызванных задержкой выделения инсулина препаратом. Фенитоин также может повышать уровень глюкозы у больных диабетом.

Фенитоин метаболизируется преимущественно в печени, поэтому для пациентов с нарушениями ее функции или пожилых пациентов может потребоваться снижение дозы препарата, чтобы предупредить кумуляцию и токсичность.

Синдром гиперчувствительности к противоэpileптическим препаратам — реакция, которая редко может возникнуть во время терапии противосудорожными препаратами. Синдром может быть потенциально летальным и характеризоваться лихорадкой, сыпью, лимфаденопатией и другими реакциями, часто со стороны печени. Механизм синдрома не известен. Интервал между первым приемом препарата и возникновением симптомов — обычно 2–3 недели, поступали сообщения о возникновении синдрома после трех и более месяцев приема противосудорожных препаратов. В группу риска входят чернокожие пациенты, больные, имеющие данный синдром в семейном анамнезе и больные с подавленной иммунной системой. При диагностированном синдроме необходимо прекратить прием препарата и обеспечить необходимую поддерживающую терапию.

Фенитоин может вызывать редкие, серьезные кожные побочные реакции, такие как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Реакции могут возникать бессимптомно, но пациенты должны быть предупреждены относительно симптомов сыпи, пузырей, лихорадки или других признаков гиперчувствительности, таких как зуд и срочно информировать врача при их возникновении.

Фенитоин и другие антиконвульсанты вследствие индукции фермента CYP450 могут влиять на минеральный обмен костной ткани опосредовано влияя на метаболизм витамина D<sub>3</sub>. При длительном применении (более 10 лет) это может приводить к дефициту витамина D<sub>3</sub> и повышенному риску остеопении, переломов, остеопороза у пациентов, которые постоянно принимают препарат. В период лечения, в особенности продолжительного, рекомендуется УФ-облучение, а также диета, удовлетворяющая потребность организма в витамине D<sub>3</sub>.

Поступали изолированные сообщения, связывающие прием фенитоина с обострением порфирии, поэтому необходима осторожность у больных с данным заболеванием в анамнезе.

***Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.***

В период лечения наблюдается задержка скорости психомоторных реакций. Лицам, деятельность которых требует повышенного внимания и скорости психомоторных реакций, необходимо соблюдать осторожность.

***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.*** Одновременный прием Дифенина® с препаратами, угнетающими ЦНС (центральную нервную систему), может привести к усилению угнетения ЦНС. Регулярное употребление алкоголя — уменьшение концентрации и эффективности фенитоина; одновременный однократный прием фенитоина и алкоголя — увеличение концентрации фенитоина.

Дифенин® усиливает токсичность и удлиняет действие парацетамола, также может усиливать токсичность хлорпромазина и других производных фенотиазина, сульфаниламидов.

Фолиевая кислота, резерпин, рифампицин, сукральфат, теофиллин и вигабатрин могут повышать уровень фенитоина в сыворотке крови.

Препараты зверобоя могут снижать уровень фенитоина в плазме крови. Эффект может длиться в течение 2 недель после отмены препаратов зверобоя, что необходимо учитывать при применении Дифенина®.

Прием Дифенина® на фоне использования лидокаина, β-адреноблокаторов приводит к

усилению кардиодепрессивного эффекта.

Карбамазепин, фенобарбитал, вальпроевая кислота, натрия вальпроат, противоопухолевые препараты, антациды и ципрофлоксацин могут повышать или снижать уровень фенитоина в плазме крови.

Амиодарон, антикоагулянты (кумариновые или индандионовые), хлорамфеникол, циметидин, ранитидин, дисульфирам, изониазид, фенилбутазон, сульфонамиды, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, миконазол, флуоксетин, хлордиазепоксид, диазепам, дилтиазем, флувоксамин, сертралин, нифедипин, омепразол — приводят к увеличению концентрации и токсичности фенитоина.

При одновременном применении с кортикостероидами, эстрогенсодержащими контрацептивами, эстрогенами, противосудорожными препаратами (сукцинимид, карбамазепин), циклоспорином, дакарбазином, дизопирамидом, доксициклином, леводопой, мексилетином, хинидином, противогрибковыми и противоопухолевыми препаратами, блокаторами кальциевых каналов, клозапином, кортикостероидами, фурсемидом, ламотриджином, пароксетином, метадоном, празиквантелом, хинидином, витамином D, теофиллином и другими ксантинами — уменьшается их концентрация и эффективность вследствие усиления метаболизма.

Взаимодействие фенитоина и варфарина может быть разным, поэтому необходимо определять протромбиновое время при их комбинировании.

Сочетание Дифенина® с препаратами наперстянки сначала повышает эффект, но в дальнейшем, вследствие ферментной индукции, наступают снижение концентрации в крови дигиталисных гликозидов и ослабление их действия, при этом особенно уменьшаются токсические эффекты наперстянки.

Трициклические антидепрессанты, бупропион, галоперидол, локсапин, мапротилин, молиндон, ингибиторы MAO, фенотиазины, пимозид, тиоксантены, сульфинилпиразон снижают противосудорожное действие Дифенина®, поэтому может потребоваться коррекция его дозы.

Омепразол, ингибируя изоферменты цитохрома P450, снижает метаболизм фенитоина. Рифампицин стимулирует метаболизм препарата в печени. Фенитоин защищает бета-клетки поджелудочной железы от токсического действия стрептозоцина. Тразодон повышает концентрацию в крови фенитоина. При совместном назначении с гематотоксическими средствами возможно усиление гематотоксичности.

*Влияние на лабораторные показатели.* Фенитоин может снижать уровни тироксина в сыворотке крови. Это может также снижать уровни дексаметазона и метапиррона в исследованиях. Фенитоин может повышать концентрацию глюкозы в крови, а следовательно — снижать эффект инсулина и пероральных гипогликемических средств, уменьшает комплексобразование левотироксина с белками плазмы на 15-25%.

Фенитоин может вызывать повышение уровня щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспетидазы (ГГТ).

**Фармакологические свойства. Фармакодинамика.** Дифенин® — производное гидантоина, обладает противосудорожным, антиаритмическим, анальгетическим, миорелаксантным действием.

Специфическое противосудорожное влияние препарата реализуется без выраженного

снотворного действия и обусловлено возможным воздействием на нейромедиаторы и стабилизацией мембран нейронов, аксонов и синапсов, а также ограничением распространения возбуждения и судорожной активности. К снижению судорожной активности может приводить возбуждающее действие препарата на мозжечок, при котором активируются тормозные пути, распространяющиеся на кору.

Антиаритмическое действие препарата обусловлено его мембраностабилизирующей активностью в клетках волокон Пуркинье, блокадой трансмембранного натриевого тока, уменьшением проницаемости клеточных мембран для ионов кальция. Происходит уменьшение аномального желудочкового автоматизма, возбудимости мембран, укорочение рефрактерного периода, увеличение продолжительности интервала QRS.

Препарат повышает болевой порог при невралгии тройничного нерва и сокращает продолжительность болевого приступа, уменьшая возбуждение и формирование повторных разрядов.

Механизм миорелаксантного действия по-видимому подобен механизму противосудорожного действия. Благодаря мембраностабилизирующей активности при двигательных нарушениях препарат ослабляет необычные продолжительные повторные разряды и потенцирование в нервных и мышечных клетках.

Являясь производным гидантоина, препарат индуцирует микросомальные ферменты печени, усиливая тем самым метаболизм одновременно применяемых препаратов.

*Фармакокинетика.* При приеме внутрь, где всасывание характеризуется вариабельностью, пик концентрации в плазме крови отмечается в пределах 3–12 часов. Активно распределяется в тканях, включая ЦНС, проникает в спинномозговую жидкость, желчь, выделяется со слюной, желудочным и кишечным соком, проникает в грудное молоко, сперму. Проникает сквозь плаценту, при этом концентрации препарата в плазме крови матери и плода равны. Связывание с белками плазмы 70–95%.

Метаболизируется ферментами печени до неактивных метаболитов, около 5% фенитоина в неизменном виде выделяется почками. Период полувыведения — около 24 часов, но зависит от дозы препарата и концентрации в плазме крови. При длительном приеме полностью исчезает из плазмы через 3 дня после прекращения приема.

#### **Фармацевтические характеристики.**

**Основные физико-химические свойства:** таблетки плоскоцилиндрической формы со скошенными краями и риской, белого или почти белого цвета.

**Срок годности.** 4 года.

**Условия хранения.** В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Упаковка.** По 10 таблеток в контурных безъячейковых упаковках.

По 10 таблеток в блистерах. По 10 таблеток в блистере; по 1 или 6 блистеров в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

