

# ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ

## ДИФЕНІН®

### **Склад:**

*діюча речовина:* дифенін (суміш основи фенітоїну і натрію гідрокарбонату);

1 таблетка містить дифеніну 117 мг;

*допоміжні речовини:* натрію гідрокарбонат, крохмаль картопляний, кальцію стеарат, тальк.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Похідні гідантоїну. Код АТС N03A B02.

### **Клінічні характеристики.**

**Показання.** Епілепсія, переважно великі епілептичні напади (grand mal). Епілептичний статус з тоніко-клонічними судомами. Лікування і профілактика епілептичних нападів у нейрохірургії.

Іноді призначають для лікування порушень серцевого ритму, зумовлених органічними ураженнями ЦНС, передозуванням серцевих глікозидів.

Як препарат другого ряду або в комбінації з карбамазепіном показаний при невралгії трійчастого нерва.

**Противоказання.** Підвищена чутливість до гідантоїнових протисудомних засобів. Серцева недостатність, синдром Адамса-Стокса, АВ-блокада II-III ступеня, синоатріальна блокада, синусова брадикардія; печінкова або ниркова недостатність, кахексія, порфірія.

**З обережністю:** дітям з проявою рахіту, пацієнтам літнього віку, при цукровому діабеті, хронічних захворюваннях печінки і нирок, хронічному алкоголізмі.

**Спосіб застосування та дози.** Внутрішньо, під час або після їди (щоб уникнути подразнення слизової оболонки шлунка).

*При епілепсії* (парціальні і генералізовані тоніко-клонічні напади) разова доза для дорослих — ½-1 таблетка. Приймають 2-3 рази на добу. За показаннями, для досягнення оптимального терапевтичного ефекту добову дозу можна доводити до 3-4 таблеток. Максимальні дози для дорослих: разова — 3 таблетки, добова — 8 таблеток.

Дітям віком від 5 до 8 років призначають по ½ таблетки 2 рази на добу, віком старше 8 років — по ½-1 таблетці 2 рази на добу (із розрахунку 4-8 мг/кг маси тіла на добу).

*Аритмії:* дорослим — по 1 таблетці 4 рази на добу (ефект виявляється на 3-5-ту добу), потім добову дозу слід зменшити до 3 таблеток. Для швидкого досягнення терапевтичної концентрації (на 1-2-у добу) — по 2 таблетки 4 рази в першу добу, по 1 таблетці 5 разів — на 2-3-ю добу і по 1 таблетці 2-3 рази на добу — з 4-ї доби лікування.

*Невралгія трійчастого нерва:* по 1-3 таблетки на добу.

## **Побічні реакції.**

*З боку нервової системи:* запаморочення, збудження, утруднення дихання, тремор, атаксія, ністагм, порушення координації рухів, сплутаність свідомості, диплопія, безсоння, зміни настрою, сонливість, головний біль, м'язова слабкість, дизартрія; у поодиноких випадках — периферична невротія, дискінезія (включаючи хорею, дистонію).

*З боку системи травлення:* нудота, блювання, токсичний гепатит, гіперплазія ясен (частіше у хворих віком до 23 років), зниження апетиту, запор, ушкодження печінки.

*З боку системи кровотворення:* рідко — тромбоцитопенія, лейкопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія, мегалобластна анемія. Існують повідомлення про можливий зв'язок прийому препарату з розвитком лімфаденопатії, що включає доброякісну гіперплазію лімфатичних вузлів, псевдолімфому, лімфому і хворобу Ходжкіна.

*З боку кістково-м'язової системи:* зміни сполучної тканини (укрупнення рис обличчя, контрактура Дюпюїтрена); рідко — поліартропатія; при тривалому застосуванні (більше 10 років) — порушення кальцієво-фосфорного обміну, остеомаліяція, переломи кісток.

*Алергічні реакції:* шкірний висип, гарячка; у поодиноких випадках — бульозний, пурпурний або ексфоліативний дерматит з гепатитом, червоний вовчак, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. Дерматологічні прояви іноді супроводжуються скарлатиноподібними або кореподібними висипаннями.

*З боку імунної системи:* у поодиноких випадках надходили повідомлення про можливий розвиток синдрому гіперчутливості (може включати такі симптоми як артралгію, еозинофілію, лихоманку, дисфункцію печінки, лімфаденопатію або висип), вузликовий періартеріт, зміну рівнів імуноглобулінів.

*Інші:* гірсутизм; рідко — втрата маси тіла; у поодиноких випадках — гіпертрихоз, хвороба Пейроні, інтерстиціальний нефрит, пневмоніт. У хворих на цукровий діабет можливе виникнення гіперглікемії.

При виражених побічних явищах дозу поступово знижують або зовсім припиняють прийом препарату.

## **Передозування.**

*Симптоми:* спостерігається посилення побічних ефектів: нудота, блювання, біль у ділянці живота, тремтіння рук, порушення зору, ністагм, атаксія, дизартрія, сплутаність або втрата свідомості, кома, відсутність реакції зрачків на світло, гіпотензія, пригнічення дихання, апное.

*Лікування:* якщо хворий при свідомості, йому необхідно промити шлунок, дати активоване вугілля або інші сорбенти. Може бути необхідна штучна вентиляція легень при пригніченні ЦНС, дихальної та серцево-судинної систем. Може бути призначений гемодіаліз, оскільки фенітоїн не повністю зв'язується з білками плазми. Лікування симптоматичне. Антитодот невідомий.

## **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

При вагітності препарат необхідно призначати тільки за життєвими показаннями, коли користь лікування для матері перевищує ризик для плода.

Препарат проникає у грудне молоко у концентраціях, достатніх, щоб спричинити побічні ефекти у немовляти, тому застосування матері, яка годує груддю, протипоказане.

**Діти.** Препарат у даній лікарській формі застосовують дітям від 5 років при епілепсії.

Дітям (особливо в період росту) рекомендується призначати Дифенін® у поєднанні з вітамінами D і K, тому що можливий розвиток остеопатій на зразок рахіту, гіпокальціємії, порушень згортання крові.

### **Особливості застосування.**

Раптове припинення лікування Дифеніном® у пацієнтів, які страждають на епілепсію, може спровокувати розвиток «синдрому відміни».

Пацієнтам, хворим на епілепсію, при необхідності раптової відміни препарату (наприклад, при розвитку алергічних реакцій або реакцій підвищеної чутливості) необхідно застосовувати протисудомні засоби, які не належать до похідних гідантоїну.

При гострій алкогольній інтоксикації концентрація дифеніну у плазмі крові може підвищуватися, при хронічному алкоголізмі — знижуватися.

У випадку недостатньої ефективності препарату рекомендується призначати інший протиепілептичний засіб.

Існують повідомлення про можливість виникнення суїцидальної поведінки чи ідей у деяких пацієнтів, які лікувалися протиепілептичними препаратами. Тому не можна виключити виникнення таких випадків і при застосуванні Дифеніну®, що потребує відповідного моніторингу з боку лікарів та близьких пацієнта за можливими ознаками або схильністю пацієнта до суїцидальної поведінки.

Підвищений рівень фенітоїну, що підтримується у плазмі крові, може викликати стани, що характеризуються делірієм, психозом або енцефалопатією або рідко — необоротною дисфункцією мозочка. Відповідно, при перших ознаках гострої токсичності рекомендується визначення рівня фенітоїну в крові. Необхідне зниження дози при надлишковому рівні препарату у крові, якщо симптоми не зникають, рекомендується припинення терапії препаратом.

Препарати звіробою не слід застосовувати під час прийому Дифеніну®, оскільки існує ризик зниження концентрації фенітоїну у плазмі крові та зниження ефективності препарату.

Повідомлялося про випадки гіперглікемії, викликані затримкою виділення інсуліну препаратом. Фенітоїн також може підвищувати рівень глюкози у хворих на діабет.

Фенітоїн метаболізується переважно в печінці, тому для пацієнтів з порушеннями її функції або пацієнтів літнього віку може знадобитися зниження дозування препарату, щоб запобігти кумуляції та токсичності.

Синдром гіперчутливості до протиепілептичних препаратів — реакція, що рідко може виникнути під час терапії протисудомними препаратами. Синдром може бути потенційно летальним та характеризуватися лихоманкою, висипом, лімфаденопатією та іншими реакціями, часто з боку печінки. Механізм синдрому невідомий. Інтервал між першим прийомом препарату та виникненням симптомів — зазвичай 2-3 тижні, надходили повідомлення про виникнення синдрому після трьох та більше місяців прийому протисудомних препаратів. До

групи ризику входять чорношкірі пацієнти, пацієнти, які мають даний синдром у сімейному анамнезі та хворі з пригніченою імунною системою. При діагностованому синдромі необхідно припинити прийом препарату та забезпечити необхідну підтримуючу терапію.

Фенітоїн може спричиняти рідкісні, серйозні шкірні побічні реакції, такі як ексфолюативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Реакції можуть виникнути безсимптомно, проте пацієнтів слід попереджати щодо симптомів висипу, пухирів, лихоманки або інших ознак гіперчутливості, таких як свербіж, і терміново інформувати лікаря при їх виникненні.

Фенітоїн та інші антиконвульсанти внаслідок індукції ферменту CYP450 можуть впливати на мінеральний обмін кісткової тканини опосередковано впливаючи на метаболізм вітаміну D<sub>3</sub>. При тривалому застосуванні (більше 10 років) це може призводити до дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> та підвищеному ризику остеомалачії, переломів, остеопорозу у пацієнтів, які постійно приймають препарат. У період лікування, особливо тривалого, рекомендується УФ-опромінення, а також дієта, яка задовольняє потребу організму у вітаміні D<sub>3</sub>.

Надходили ізольовані повідомлення, що пов'язували прийом фенітоїну з загостренням порфірії, тому необхідна обережність у хворих із даним захворюванням в анамнезі.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

У період лікування спостерігається затримка швидкості психомоторних реакцій. Необхідно дотримуватися обережності особам, діяльність яких потребує підвищеної уваги та швидкості психомоторних реакцій.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Одночасне застосування Дифеніну® з препаратами, що пригнічують ЦНС (центральну нервову систему), може призвести до посилення пригнічення ЦНС. Регулярне вживання алкоголю — зменшення концентрації і ефективності фенітоїну; одночасний одноразовий прийом фенітоїну і алкоголю — збільшення концентрації фенітоїну.

Дифенін® посилює токсичність та подовжує дію парацетамолу, також може посилювати токсичність хлорпромазину та інших похідних фенотіазину, сульфаніламідів.

Фолієва кислота, резерпін, рифампіцин, сукральфат, теофілін та вігабатрин можуть підвищувати рівень фенітоїну в сироватці крові.

Препарати звіробою можуть знижувати рівень фенітоїну у плазмі крові. Ефект може продовжуватись протягом 2 тижнів після відміни препаратів звіробою, що треба враховувати при застосуванні Дифеніну®.

Застосування Дифеніну® на фоні використання лідокаїну, β-адреноблокаторів призводить до посилення кардіодепресивного ефекту.

Карбамазепін, фенобарбітал, вальпроєва кислота, натрію вальпроат, протипухлинні препарати, деякі антациди та ципрофлоксацин можуть підвищувати або знижувати рівень фенітоїну у плазмі крові.

Аміодарон, антикоагулянти (кумаринові або індандіонові), хлорамфенікол, циметидин, ранітидин, дисульфірам, ізоніазид, фенілбутазон, сульфонаміди, флуконазол, ітраконазол,

кетоконазол, міконазол, флуоксетин, хлордіазепоксид, діазепам, дилтіазем, флувоксамін, сертралін, ніфедипін, омепразол — призводять до збільшення концентрації і токсичності фенітоїну.

При одночасному застосуванні з кортикостероїдами, естрогенмісткими контрацептивами, естрогенами, протисудомними препаратами (сукцинімід, карбамазепін), циклоспорином, дакарбазином, дизопірамідом, доксицикліном, леводопою, мексилетином, хінідином, протигрибковими та протипухлинними препаратами, блокаторами кальцієвих каналів, клозапіном, кортикостероїдами, фуросемідом, ламотриджином, пароксетином, метадоном, празиквантелом, хінідином, вітаміном D, теофіліном та іншими ксантинами — зменшується їх концентрація і ефективність унаслідок посилення метаболізму.

Взаємодія фенітоїну та варфарину може бути різною, тому необхідно визначати протромбіновий час при їх комбінуванні.

Сполучення Дифеніну® з препаратами наперстянки спочатку підвищує ефект, але надалі, внаслідок ферментної індукції, настає зниження концентрації у крові дигіталісних глікозидів і ослаблення їх дії, при цьому особливо зменшуються токсичні ефекти наперстянки.

Трициклічні антидепресанти, бупропіон, галоперидол, локсапін, мапротилін, моліндон, інгібітори MAO, феногіазини, пімозид, тіоксантени, сульфінпіразон знижують протисудомну дію Дифеніну®, тому може знадобитись корекція його дози.

Омепразол, інгібуючи ізоферменти цитохрому P450, знижує метаболізм фенітоїну. Рифампіцин стимулює метаболізм препарату у печінці. Фенітоїн захищає бета-клітини підшлункової залози від токсичної дії стрептозоцину. Тразодон підвищує концентрацію в крові фенітоїну. При спільному призначенні з гематотоксичними засобами можливе посилення гематотоксичності.

*Вплив на лабораторні показники.* Фенітоїн може знижувати рівні тироксину в сироватці крові. Це також може знижувати рівні дексаметазону та метопіронолу у випробуваннях. Фенітоїн може підвищувати концентрацію глюкози в крові, а отже — знижувати ефект інсуліну та пероральних гіпоглікемічних засобів, зменшує комплексоутворення левотироксину з білками плазми на 15-25%.

Фенітоїн може спричиняти підвищення рівня лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ).

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Дифенін® — похідний гідантоїну, виявляє протисудомну, антиаритмічну, анальгетичну, міорелаксантну дію.

Специфічний протисудомний вплив препарату реалізується без вираженої снодійної дії і обумовлений можливим впливом на нейромедіатори і стабілізацією мембран нейронів, аксонів та синапсів, а також обмеженням розповсюдження збуджуваності та судомної активності. До зниження судомної активності може призводити збуджувальна дія препарату на мозочок, при якій активуються гальмові шляхи, що поширюються на кору.

Антиаритмічна дія препарату зумовлена його мембраностабілізуючою активністю у клітинах волокон Пуркін'є, блокадою трансмембранного натрієвого струму, зменшенням проникності клітинних мембран для іонів кальцію. Відбувається зменшення аномального шлуночкового автоматизму, збудливості мембран, укорочення рефрактерного періоду, збільшення тривалості інтервалу QRS.

Препарат підвищує больовий поріг при невралгії трійчастого нерва і скорочує тривалість больового нападу, зменшуючи порушення і формування повторних розрядів.

Механізм міорелаксантиї дії, певно, подібний до механізму протисудомної дії. Завдяки мембраностабілізуючій активності при рухових порушеннях препарат послаблює незвичні тривалі повторні розряди та потенціювання у нервових і м'язових клітинах.

Оскільки препарат є похідним гідантоїну, він індукує мікросомальні ферменти печінки, підсилюючи тим самим метаболізм одночасно застосованих препаратів.

**Фармакокінетика.** При прийомі внутрішньо, де всмоктування характеризується варіабельністю, пік концентрації у плазмі крові відзначається у межах 3-12 годин. Активно розподіляється в тканинах, включаючи ЦНС, проникає у спинномозкову рідину, жовч, виділяється зі слиною, шлунковим і кишковим соком, проникає у грудне молоко, сперму. Проникає крізь плаценту, при цьому концентрації препарату у плазмі крові матері і плода рівні. Зв'язування з білками плазми 70-95%.

Метаболізується ферментами печінки до неактивних метаболітів, близько 5% фенітоїну у незмінній формі виділяється нирками. Період напіввиведення — близько 24 годин, але залежить від дози препарату та концентрації у плазмі крові. При тривалому прийомі повністю зникає з плазми через 3 доби після припинення прийому.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки плоскоциліндричної форми зі скошеними краями і рискою, білого або майже білого кольору.

**Термін придатності.** 4 роки.

**Умови зберігання.** В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці!

**Упаковка.** По 10 таблеток у контурних безчарункових упаковках.

По 10 таблеток у блістерах. По 10 таблеток у блістері; по 1 або 6 блістерів у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

