

## **Состав**

*действующее вещество:* 1 таблетка содержит дифенина 117 мг, что эквивалентно основанию фенитоина 99,5 мг;

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

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

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

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противоэпилептические средства. Производные гидантоина. Код АТХ N03A B02.

## **Фармакодинамика**

Фенитоин – противосудорожное средство, применяющееся при лечении эпилепсии. Основным местом действия является моторная кора, где угнетается судорожная активность. Вероятно, способствуя оттоку натрия из нейронов, фенитоин способен стабилизировать порог возбудимости, вызванной чрезмерной стимуляцией или экологическими изменениями, способными уменьшить мембранный градиент натрия. Это включает в себя уменьшение посттетанического потенцирования в синапсах. Отсутствие посттетанического потенцирования предотвращает распространение эпилептического очага на смежные участки коры головного мозга. Фенитоин снижает максимальную активность центров мозгового ствола, ответственных за тоническую фазу тонико-клонических судорог (grand mal).

## **Фармакокинетика**

При приеме внутрь, когда 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 через плаценту, при этом концентрации лекарственного средства в плазме крови матери и плода равны. Связывание с белками плазмы крови – 70-95 %.

Метаболизируется ферментами печени до неактивных метаболитов, около 5 % фенитоина в неизменной форме выделяется почками. Период полувыведения – около 24 часов, но зависит от дозы лекарственного средства и концентрации в плазме крови. При длительном применении полностью выводится из плазмы крови через 3 суток после прекращения приема.

### **Показания**

- Эпилепсия, преимущественно большие эпилептические приступы (grand mal). Эпилептический статус с тонико-клоническими судорогами. Лечение и профилактика эпилептических приступов в нейрохирургии.
- В некоторых случаях можно назначать для лечения нарушений сердечного ритма, обусловленных органическими поражениями ЦНС, передозировкой сердечных гликозидов.
- В качестве лекарственного средства второго ряда или в комбинации с карбамазепином показан при невралгии тройничного нерва.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к фенитоину или к другим компонентам лекарственного средства, а также 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, при хронических заболеваниях печени и почек, хроническом алкоголизме.

Одновременный прием фенитоина с делавирдином противопоказан из-за потенциальной возможности потери вирусологического ответа и возможного антагонизма делавирдина или нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

*Лекарственные средства, которые могут увеличить уровень фенитоина в сыворотке крови*

Амиодарон, противоэпилептические средства (этосуксимид, фелбамат, окскарбазепин, метсуксимид, топирамат), азолы (флуконазол, кетоконазол, итраконазол, миконазол, вориконазол), капецитабин, хлорамфеникол, хлордиазепоксид, дисульфирам, эстрогены, фторурацил, флуоксетин, флувастатин, флувоксамин, H<sub>2</sub>-антагонисты (например, циметидин), галотан, изониазид, метилфенидат, омепразол, фенотиазин, салицилаты, сертралин, сукцинимиды, сульфаниламиды (например, сульфаметизол, сульфафеназол, сульфадиазин, сульфаметоксазол-триметоприм), циклопидин, толбутамид, тразодон, варфарин, а также однократный прием фенитоина и алкоголя.

*Лекарственные средства, которые могут уменьшить уровень фенитоина в сыворотке крови*

Противоопухолевые лекарственные средства, как правило в комбинации (например, блеомицин, карбоплатин, цисплатин, доксорубицин, метотрексат), карбамазепин, диазепам, диазоксид, фолиевая кислота, фосампренавир, нельфинавир, резерпин, рифампицин, ритонавир, зверобой, сукральфат, теофиллин, вигабатрин, а также хроническое злоупотребление алкоголем.

Применение фенитоина с лекарственными средствами, повышающими pH желудка (например, пищевыми добавками или антацидами, содержащими карбонат кальция, гидроксид алюминия и гидроксид магния) может влиять на абсорбцию фенитоина. В большинстве случаев данного взаимодействия наблюдается снижение уровня фенитоина в плазме крови в случае, если лекарственные средства применять в то же самое время. Поэтому, если это возможно, не следует применять фенитоин и данные лекарственные средства в то же время суток.

*Лекарственные средства, которые могут увеличить или уменьшить уровень фенитоина в сыворотке крови*

Фенобарбитал, вальпроат натрия и вальпроевая кислота. Действие фенитоина на уровни фенобарбитала, вальпроевой кислоты и вальпроата натрия в сыворотке крови непредсказуемо.

При назначении или отмене данных лекарственных средств пациентам, лечащимся фенитоином, может быть необходимой корректировка дозы фенитоина для достижения оптимального результата терапии.

*Лекарственные средства, применение которых противопоказано в случае терапии фенитоином: делавирдин (см. раздел «Противопоказания»).*

*Лекарственные средства, эффективность которых нарушается в случае применения фенитоина*

Азолы (флуконазол, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол), кортикостероиды, доксициклин, эстрогены, фуросемид, иринотекан, оральные контрацептивы, паклитаксел, пароксетин, хинидин, рифампицин, сертралин, тенипозид, теофиллин, витамин D.

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

Фенитоин снижает плазменные концентрации активных метаболитов альбендазола, противовирусных лекарственных средств (в частности эфавиренза, лопинавира/ритонавира, индинавира, нелфинавира, ритонавира, саквинавира), противозлептических лекарственных средств (карбамазепина, фелбамата, ламотриджина, топирамата, окскарбазепина, кветиапина), аторвастатина, хлорпропамида, клозапина, циклоспорина, дигоксина, флувастатина, фолиевой кислоты, метадона, мексилетина, нифедипина, нимодипина, низолдипина, празиквантела, симвастатина и верапамила.

Одновременный прием фенитоина с фосампренавиром может уменьшить концентрацию ампренавира – активного метаболита последнего; при применении фенитоина одновременно с комбинацией фосампренавира и ритонавира возможно увеличение концентрации ампренавира у плазме крови.

У пациентов, которые применяли фенитоин в течение длительного времени, наблюдалась устойчивость к нервно-мышечному блокирующему действию недеполяризующих миорелаксантов (панкурония, векурония, рокурония и цисатракурия). Неизвестно, оказывает ли фенитоин такое же действие на другие недеполяризующие миорелаксанты. Пациенты с такими состояниями должны находиться под тщательным наблюдением врача.

*Лабораторные исследования.* Фенитоин может снижать концентрацию тироксина (Т4) в сыворотке крови. Это может также снижать уровни дексаметазона и метапирона в исследованиях. Применение фенитоина может привести к увеличению в сыворотке крови глюкозы, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ). Фенитоин является мощным индуктором печеночных ферментов.

Фенитоин связывается с белками плазмы. Следует соблюдать осторожность при использовании иммунологических методов измерения концентрации фенитоина плазмы.

### **Особенности применения**

Внезапное прекращение лечения Дифенином<sup>®</sup> у пациентов, страдающих эпилепсией, может спровоцировать развитие синдрома отмены.

У пациентов с эпилепсией при необходимости резкой отмены лекарственного средства (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 лекарственного средства рекомендуется назначать другой противоэпилептический препарат.

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

При появлении или обострении депрессии также необходим мониторинг пациента со стороны врачей и близких; близкие или члены семьи пациентов, больных СПИД, должны быть проинформированы об увеличении риска суицидального поведения или мыслей у больных СПИД, поэтому при появлении необычных изменений в настроении или поведении следует немедленно обратиться к врачу.

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 лекарственного средства в крови, если симптомы не исчезают, рекомендуется прекращение терапии лекарственным средством.

Лекарственные средства зверобоя не следует применять во время приема Дифенина<sup>®</sup>, поскольку существует риск снижения концентрации фенитоина в плазме крови и снижения эффективности лекарственного средства.

Сообщалось о случаях гипергликемии, вызванных задержкой лекарственным средством выделения инсулина. Фенитоин также может повышать уровень глюкозы у пациентов с сахарным диабетом.

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

Были зарегистрированы случаи острой гепатотоксичности, острой печеночной недостаточности, желтухи, гепатомегалии, повышения уровня трансаминаз крови, лейкоцитоза и эозинофилии; в случае развития острой печеночной недостаточности следует немедленно прекратить применение лекарственного средства и повторно его не назначать.

Синдром гиперчувствительности к противоэpileптическим лекарственным средствам – реакция, которая редко может возникнуть во время терапии противосудорожными лекарственными средствами. Синдром может быть потенциально летальным и характеризоваться лихорадкой, сыпью, лимфаденопатией и другими реакциями, часто со стороны печени. Механизм синдрома неизвестен.

Интервал между первым приемом лекарственного средства и возникновением симптомов – обычно 2-3 недели, поступали сообщения о возникновении синдрома после трех и более месяцев приема противосудорожных лекарственных средств. 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 лекарственного средства 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, волдырей, лихорадки или других признаков гиперчувствительности, таких как зуд, и срочно информировать врача при их возникновении.

В случае возникновения серьезных кожных побочных реакций следует прекратить применение лекарственного средства и назначить пациенту альтернативное лечение. Если у пациента появилась сыпь, необходимо оценить его состояние относительно возникновения DRESS-синдрома. Известно, что наличие у пациентов HLA-B\*1502 увеличивает риск развития синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза.

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

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

Сообщалось о гематопоетических осложнениях, иногда с летальным исходом, которые включали тромбоцитопению, лейкопению, гранулоцитопению, агранулоцитоз, панцитопению с/без угнетения костного мозга, лимфоаденопатию.

Фенитоин неэффективен при малых припадках (petit mal).

Не назначать пациентам с судорогами, связанными с гипогликемией или другими метаболическими нарушениями.

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

В период лечения лекарственным средством наблюдается задержка скорости психомоторных реакций. Лицам, деятельность которых требует повышенного внимания и скорости психомоторных реакций, следует соблюдать осторожность при применении лекарственного средства.

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

В период беременности лекарственное средство необходимо назначать только по жизненным показаниям, когда польза от лечения для матери превышает риск для плода.

Лекарственное средство проникает в грудное молоко в концентрациях, достаточных, чтобы вызвать побочные эффекты у младенца, поэтому оно не рекомендовано к применению женщинам в период кормления грудью.

## **Способ применения и дозы**

Внутрь, во время или после еды (во избежание раздражения слизистой оболочки желудка).

*При эпилепсии* (парциальные и генерализованные тонико-клонические приступы) разовая доза для взрослых –  $\frac{1}{2}$ -1 таблетка. Принимать 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 с 5 до 8 лет назначать по  $\frac{1}{2}$  таблетки 2 раза в сутки, с 8 лет – по  $\frac{1}{2}$ -1 таблетке 2 раза в сутки (из расчета 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.*

## **Дети**

Лекарственное средство в данной лекарственной форме применять детям с 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.

## **Передозировка**

*Симптомы.*

Летальная доза для детей неизвестна; предполагаемая летальная доза для взрослых – 2-5 г. Начальные симптомы: нистагм, атаксия и дизартрия; другие признаки передозировки: тремор, гиперрефлексия, сонливость, невнятная речь, тошнота, рвота. Возможны кома и гипотония. Летальный исход может наступить из-за дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности.

Существуют отличия между отдельными случаями передозировки в зависимости от концентрации фенитоина в плазме крови. Так, нистагм, как правило, возникает при приеме дозы 20 мкг/мл, атаксия – 30 мкг/мл, дизартрия и летаргия возникают при концентрации фенитоина в плазме крови более 40 мкг/мл (при этом отсутствуют сообщения относительно токсичности концентрации 50 мкг/мл).

*Лечение.*

Лечение симптоматическое. Специфический антидот отсутствует.

Если пациент находится в сознании, ему необходимо промыть желудок, дать активированный уголь или другие сорбенты. Может быть необходимой искусственная вентиляция легких при угнетении ЦНС, дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Может быть назначен гемодиализ, поскольку фенитоин не полностью связывается с белками плазмы.

## **Побочные реакции**

*Со стороны нервной системы:* головокружение, преходящая нервозность, тремор, парестезии, атаксия, нистагм, нарушение координации движений, спутанность сознания, бессонница, сонливость, головная боль, дизартрия; моторные подергивания, дрожь, сенсорная периферическая полинейропатия у пациентов, получающих долгосрочную терапию фенитоином; в единичных случаях – периферическая нейропатия, дискинезия (включая хорею, дистонию).

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, рвота, токсический гепатит, гиперплазия десен, запор, повреждения печени.

*Со стороны системы кроветворения:* редко – тромбоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения (с/без угнетения костного мозга), мегалобластная анемия, макроцитоз. Возможна связь между приемом лекарственного средства и развитием лимфаденопатии, включающей доброкачественную гиперплазию лимфатических узлов, псевдолимфому, лимфому и болезнь Ходжкина.

*Со стороны костно-мышечной системы:* огрубление черт лица, утолщение губ; при длительном применении – снижение минеральной плотности костной ткани (остеопения, остеопороз, остеомалация), переломы костей.

*Аллергические реакции:* кожная сыпь, лихорадка; в единичных случаях – буллезный, пурпурный или эксфолиативный дерматит, системная красная волчанка, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз; DRESS-синдром, анафилаксия. Дерматологические проявления иногда сопровождаются скарлатиноподобной или кореподобной сыпью.

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

*Со стороны печени и гепатоцеллюлярной системы:* острая печеночная недостаточность.

*Другие:* в единичных случаях – гипертрихоз, болезнь Пейрони; изменение вкусовых ощущений, включая металлический привкус во рту.

При выраженных побочных явлениях дозу постепенно снижать или совсем прекратить прием лекарственного средства.

### **Срок годности**

4 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

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

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД».

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).