

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ДИФЕНІН®**  
**(DIPHENIN)**

**Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка містить дифеніну 117 мг, що еквівалентно основі фенітоїну 99,5 мг;  
*допоміжні речовини:* натрію гідрокарбонат, крохмаль картопляний, кальцію стеарат, тальк.

**Лікарська форма.** Таблетки.

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

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

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Фенітоїн – протисудомний засіб, що застосовується при лікуванні епілепсії. Основним місцем дії є моторна кора, де пригнічується судомна активність. Вірогідно, сприяючи відтоку натрію з нейронів, фенітоїн здатний стабілізувати поріг збудливості, спричиненої надмірною стимуляцією або екологічними змінами, що здатні зменшити мембранний градієнт натрію. Це включає в себе зменшення посттетанічного потенціювання у синапсах. Відсутність посттетанічного потенціювання запобігає поширенню епілептичного осередку на суміжні ділянки кори головного мозку. Фенітоїн знижує максимальну активність центрів мозкового ствола, відповідальних за тонічну фазу тоніко-клонічних судом (grand mal).

*Фармакокінетика.*

При застосуванні внутрішньо, коли 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 сліною, шлунковим і кишковим соком, проникає у грудне молоко, сперму. Проникає крізь плаценту, при цьому концентрації лікарського засобу у плазмі крові матері і плода рівні. Зв'язування з білками плазми крові – 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 лікарського засобу та концентрації у плазмі крові. У разі тривалого застосування повністю виводиться з плазми крові через 3 доби після припинення застосування.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

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

У деяких випадках можна призначати для лікування порушень серцевого ритму, зумовлених органічними ураженнями ЦНС, передозуванням серцевих глікозидів.

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

**Протипоказання.**

Підвищена чутливість до фенітоїну або до інших компонентів лікарського засобу, а також 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 проявом рахіту, пацієнтам літнього віку, при цукровому діабеті, при хронічних захворюваннях печінки і нирок, хронічному алкоголізмі.

Однчасне застосування фенітоїну з делавірдином протипоказане через потенційну можливість втрати вірусологічної відповіді та можливого антагонізму делавірдину або нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази.

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

*Лікарські засоби, які можуть збільшити рівень фенітоїну у сироватці крові*

Аміодарон, протиепілептичні засоби (етосуксимід, фелбамат, окскарбазепін, метсуксимід, топірамат), азоли (флуконазол, кетоконазол, ітраконазол, міконазол, вориконазол), капецитабін, хлорамфенікол, хлордіазепоксид, дисульфірам, естрогени, фторурацил, флуоксетин, флувастатин, флувоксамін, Н<sub>2</sub>-антагоністи (наприклад, циметидин), галотан, ізоніазид, метилфенідат, омепразол, фенотіазин, саліцилати, сертралін, сукцинімід, сульфаніламід (наприклад, сульфаметізол, сульфафеназол, сульфадіазин, сульфаметоксазол-триметоприм), циклопідин, толбутамід, тразодон, варфарин, а також одноразове застосування фенітоїну і алкоголю.

*Лікарські засоби, які можуть зменшити рівень фенітоїну у сироватці крові*

Протипухлинні лікарські засоби, зазвичай у комбінації (наприклад, блеоміцин, карбоплатин, цисплатин, доксорубіцин, метотрексат), карбамазепін, діазепам, діазоксид, фолієва кислота, фосампренавір, нелфінавір, резерпін, рифампіцин, ритонавір, звіробій, сукральфат, теофілін, вігабатрин, а також хронічне зловживання алкоголем.

Застосування фенітоїну з лікарськими засобами, що підвищують рН шлунка (наприклад, харчовими добавками або антацидами, що містять карбонат кальцію, гідроксид алюмінію та гідроксид магнію) може впливати на абсорбцію фенітоїну. У більшості випадків даної взаємодії спостерігається зниження рівня фенітоїну у плазмі крові у випадку, якщо лікарські засоби застосовувати у той самий час. Тому, якщо це можливо, не слід застосовувати фенітоїн та дані лікарські засоби у той же час доби.

*Лікарські засоби, які можуть збільшити або зменшити рівень фенітоїну у сироватці крові*

Фенобарбітал, вальпроат натрію і вальпроєва кислота. Дія фенітоїну на рівні фенобарбіталу, вальпроєвої кислоти і вальпроату натрію у сироватці крові є непередбачуваною.

При призначенні або відміні даних лікарських засобів пацієнтам, що лікуються фенітоїном, може бути необхідним коригування дози фенітоїну для досягнення оптимального результату терапії.

*Лікарські засоби, застосування яких протипоказане у разі терапії фенітоїном:* делавірдин (див. розділ «Протипоказання»).

*Лікарські засоби, ефективність яких порушується у разі застосування фенітоїну*

Азоли (флуконазол, кетоконазол, ітраконазол, вориконазол, позаконазол), кортикостероїди, доксициклін, естрогени, фуросемід, іринотекан, оральні контрацептиви, паклітаксел, пароксетин, хінідин, рифампіцин, сертралін, теніпозид, теофілін, вітамін D.

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

Фенітоїн знижує плазмові концентрації активних метаболітів альбендазолу, протівірусних лікарських засобів (зокрема ефавірензу, лопінавіру/ритонавіру, індинавіру, нелфінавіру, ритонавіру, саквінавіру), протиепілептичних лікарських засобів (карбамазепіну, фелбамату, ламотриджину, топірамату, окскарбазепіну, кветіапіну), аторвастатину, хлорпропаміду, клозапіну, циклоспорину, дигоксину, флувастатину, фолієвої кислоти, метадону, мексилетину, ніфедипіну, німодипіну, нізолдипіну, празиквантелу, симвастатину та верапамілу.

Однчасне застосування фенітоїну з фосампренавіром може зменшити концентрацію ампренавіру – активного метаболіту останнього; у разі застосування фенітоїну однчасно з комбінацією фосампренавіру та ритонавіру можливе збільшення концентрації ампренавіру у плазмі крові.

У пацієнтів, які застосовували фенітоїн впродовж тривалого часу, спостерігалася стійкість до нервово-м'язової блокуючої дії недеполяризуючих міорелаксантів (панкуронію, векуронію, рокуронію і цисатракурію). Невідомо, чи має фенітоїн таку ж дію на інші недеполяризуючі міорелаксанти. Пацієнти з такими станами мають перебувати під ретельним наглядом лікаря.

*Лабораторні дослідження.* Фенітоїн може знижувати концентрацію тироксину (Т4) у сироватці крові. Це може також знижувати рівні дексаметазону і метапірону у дослідженнях. Застосування фенітоїну може призвести до збільшення у сироватці крові глюкози, лужної фосфатази та гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ). Фенітоїн є потужним індуктором печінкових ферментів. Фенітоїн зв'язується з білками плазми. Слід дотримуватися обережності при використанні імунологічних методів вимірювання концентрації фенітоїну плазми.

### **Особливості застосування.**

Раптове припинення лікування Дифеніном<sup>®</sup> у пацієнтів, які страждають на епілепсію, може спровокувати розвиток синдрому відміни.

Пацієнтам, хворим на епілепсію, при необхідності раптової відміни лікарського засобу (наприклад, у разі 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 лікарського засобу рекомендується призначити інший протиепілептичний засіб.

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

При появі або загостренні депресії також потрібен моніторинг пацієнта з боку лікарів та близьких; близькі або члени родини пацієнтів, хворих на СНІД, повинні бути проінформовані про збільшення ризику суїцидальної поведінки або думок у хворих на СНІД, тому при появі незвичайних змін у настрої або поведінці слід негайно звернутися до лікаря.

Підвищений рівень фенітоїну, що підтримується у плазмі крові, може спричинити 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 лікарського засобу у крові, якщо симптоми не зникають, рекомендується припинення терапії лікарським засобом.

Лікарські засоби звільнюють не слід застосовувати під час застосування Дифеніну<sup>®</sup>, оскільки існує ризик зниження концентрації фенітоїну у плазмі крові та зниження ефективності лікарського засобу.

Повідомлялося про випадки гіперглікемії, спричинені затримкою лікарським засобом виділення інсуліну. Фенітоїн також може підвищувати рівень глюкози у пацієнтів із цукровим діабетом.

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

Були зареєстровані випадки гострої гепатотоксичності, гострої печінкової недостатності, жовтяниці, гепатомегалії, підвищення рівня трансаміназ крові, лейкоцитозу та еозинофілії; у разі розвитку гострої печінкової недостатності слід негайно припинити застосування лікарського засобу та повторно його не призначати.

Синдром гіперчутливості до протиепілептичних лікарських засобів – реакція, що рідко може виникнути під час терапії протисудомними лікарськими засобами. Синдром може бути потенційно летальним та характеризуватися гарячкою, висипом, лімфаденопатією та іншими реакціями, часто з боку печінки. Механізм синдрому невідомий. Інтервал між першим застосуванням лікарського засобу та виникненням симптомів – зазвичай 2-3 тижні, надходили повідомлення про виникнення синдрому після трьох та більше місяців застосування протисудомних лікарських засобів. 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 застосування лікарського засобу 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 виникати безсимптомно, однак пацієнтів слід попереджати щодо симптомів висипу, пухирів, гарячки або інших ознак гіперчутливості, таких як свербіж, і терміново інформувати лікаря при їх виникненні.

У разі виникнення серйозних шкірних побічних реакцій слід припинити застосування лікарського засобу та призначити пацієнту альтернативне лікування. Якщо у пацієнта з'явився висип, необхідно оцінити його стан щодо виникнення DRESS-синдрому. Відомо, що наявність у пацієнтів HLA-B\*1502 збільшує ризик розвитку синдрому Стівенса-Джонсона та токсичного епідермального некролізу.

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

Находилися ізольовані повідомлення, що пов'язували застосування фенітоїну з загостренням порфірії, тому необхідна обережність у пацієнтів із даним захворюванням в анамнезі.

Повідомлялося про гематопоетичні ускладнення, іноді з летальним наслідком, що включали тромбоцитопенію, лейкопенію, гранулоцитопенію, агранулоцитоз, панцитопенію з/без пригнічення кісткового мозку, лімфаденопатію.

Фенітоїн неефективний при малих нападах (petit mal).

Не призначати пацієнтам із судомами, пов'язаними з гіпоглікемією або іншими метаболічними порушеннями.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

У період вагітності лікарський засіб необхідно призначати тільки за життєвими показаннями, коли користь від лікування для матері перевищує ризик для плода.

Лікарський засіб проникає у грудне молоко у концентраціях, достатніх, щоб спричинити побічні ефекти у немовляти, тому він не рекомендований до застосування жінкам у період годування груддю.

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

У період лікування лікарським засобом спостерігається затримка швидкості психомоторних реакцій. Особам, діяльність яких потребує підвищеної уваги та швидкості психомоторних реакцій, слід дотримуватися обережності у разі застосування лікарського засобу.

***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. Застосовувати 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 призначати по ½ таблетки 2 рази на добу, віком від 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.

*Діти.*

Лікарський засіб у даній лікарській формі застосовувати дітям від 5 років при епілепсії.

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

### **Передозування.**

#### *Симптоми.*

Летальна доза для дітей невідома; імовірна летальна доза для дорослих – 2-5 г. Початкові симптоми: ністагм, атаксія та дизартрія; інші ознаки передозування: тремор, гіперрефлексія, сонливість, нерозбірливе мовлення, нудота, блювання. Можливі кома та гіпотонія. Летальний наслідок може настати через дихальну та серцево-судинну недостатність.

Існують відмінності між окремими випадками передозування залежно від концентрації фенітоїну у плазмі крові. Так, ністагм зазвичай виникає при застосуванні дози 20 мкг/мл, атаксія – 30 мкг/мл, дизартрія та летаргія виникають при концентрації фенітоїну у плазмі крові більше 40 мкг/мл (при цьому відсутні повідомлення щодо токсичності концентрації 50 мкг/мл). *Лікування.*

Лікування симптоматичне. Специфічний антидот відсутній.

Якщо пацієнт 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.

### **Побічні реакції.**

*З боку нервової системи:* запаморочення, минуща знервованість, тремор, парестезії, атаксія, ністагм, порушення координації рухів, сплутаність свідомості, безсоння, сонливість, головний біль, дизартрія; моторні посмикування, тремтіння, сенсорна периферична полінейропатія у пацієнтів, які отримують довгострокову терапію фенітоїном; у поодиноких випадках – периферична невропатія, дискінезія (включаючи хорею, дистонію).

*З боку шлунково-кишкового тракту:* нудота, блювання, токсичний гепатит, гіперплазія ясен, запор, ушкодження печінки.

*З боку системи кровотворення:* рідко – тромбоцитопенія, лейкопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія (з/без пригнічення кісткового мозку), мегалобластна анемія, макроцитоз. Можливий зв'язок між застосуванням лікарського засобу та розвитком лімфаденопатії, що включає доброякісну гіперплазію лімфатичних вузлів, псевдолімфому, лімфому і хворобу Ходжкіна.

*З боку кістково-м'язової системи:* укрупнення рис обличчя, потовщення губ; при тривалому застосуванні – зниження мінеральної щільності кісткової тканини (остеопенія, остеопороз, остеомаліяція), переломи кісток.

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

*З боку імунної системи:* у поодиноких випадках можливий розвиток синдрому гіперчутливості (може включати такі симптоми як еозинофілія, гарячка, дисфункція печінки, лімфаденопатія або висип), вузликовий періартеріїт, зміну рівнів імуноглобулінів.

*З боку печінки та гепатоцелюлярної системи:* гостра печінкова недостатність.

*Інші:* у поодиноких випадках – гіпертрихоз, хвороба Пейроні; зміна смакових відчуттів, включаючи металічний присмак у роті.

При виражених побічних явищах дозу поступово знижувати або зовсім припинити застосування лікарського засобу.

**Термін придатності.** 4 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПАТ «Київський вітамінний завод».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: [www.vitamin.com.ua](http://www.vitamin.com.ua).

## **ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства**

### **ДИФЕНИН® (DIPHENIN)**

#### **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 риской, белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа.** Противосудорожные средства. Производные гидантоина. Код АТХ N03A B02.

#### **Фармакологические свойства.**

##### *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.

#### **Клинические характеристики.**

##### **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, доксорубин, метотрексат), карбамазепин, диазепам, диазоксид, фолиевая кислота, фосампренавир, нелфинавир, резерпин, рифампицин, ритонавир, зверобой, сукральфат, теofilлин, вигабатрин, а также хроническое злоупотребление алкоголем.

Применение фенитоина с *лекарственными средствами, повышающими рН 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, лечаемым 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, теofilлин, 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), противоэпилептических 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 фосампrenaвиром 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® 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®, 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®, 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 потребоваться 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 противоэпилептическим 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 гематопозитических 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.

#### *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.

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

### ***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 – 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 1/2 таблетки 2 раза в сутки, с 8 лет – по 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 1 или 6 блистеров в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** ПАО «Киевский витаминный завод».

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

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

Web-сайт: [www.vitamin.com.ua](http://www.vitamin.com.ua).