

## **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.

## **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 слиною, 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.

## **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, AV-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.

Одночасне застосування фенітоїну з делавірдином протипоказане через потенційну можливість втрати вірусологічної відповіді та можливого антагонізму делавірдину або ненуклеозиднихінгібіторів 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,  $H_2$ -антагоністи (наприклад, циметидин), галотан, ізоніазид, метилфенідат, омепразол, фенотіазин, саліцилати, сертралін, сукциніміди, 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, нельфінавір, 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 вальпроева кислота. Дія фенітоїну на рівні фенобарбіталу, вальпроевої 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 протромбіновий час при їх комбінуванні.

Фенітоїн знижує плазмові концентрації активних метаболітів альбендазолу, противірусних 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.

Одночасне застосування фенітоїну з фосампренавіром може зменшити концентрацію ампренавіру – активного метаболіту останнього; у разі застосування фенітоїну одночасно 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 метопірону 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 призначати 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 звироною 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 ексfolіативний 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 остеомалії, 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.

Надходили 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 судомками, пов'язаними з гіпоглікемією або іншими метаболічними порушеннями.

### **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.

### **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.

### **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, мінуща 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, остеомалія), переломи кісток.

*Алергічні реакції:* шкірний висип, гарячка; у поодиноких випадках – бульозний, пурпурний або ексfolіативний 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 6 блістерів у пачці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

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

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

## **Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).