

ДИФЕНИН
Таблетки

7874 - 2021

ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Прочитайте внимательно этот листок-вкладыш перед тем, как начать применение препарата!

Храните этот листок-вкладыш. Вам может понадобиться перечитать его.

Если у Вас возникнут дополнительные вопросы, пожалуйста, проконсультируйтесь с Вашим врачом.

Состав лекарственного средства:

международное непатентованное название: phenytoin;

основные физико-химические свойства: таблетки плоскоцилиндрической формы со скошенными краями и риской, белого или почти белого цвета;

состав:

действующее вещество: дифенин (смесь основания фенитоина и натрия гидрокарбоната в соотношении 85:15);

1 таблетка содержит дифенина 117 мг;

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

Лекарственная форма. Таблетки.

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

Фармакологические свойства.**Фармакодинамика.**

Дифенин – производное гидантоина, обладает противосудорожным, антиаритмическим, анальгетическим, миорелаксантным действием.

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

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

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

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

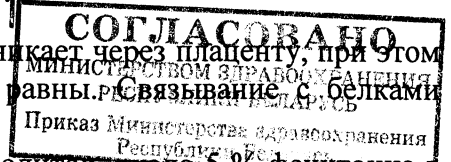
Являясь производным гидантоина, препарат индуцирует микросомальные ферменты печени, усиливая тем самым метаболизм одновременно применяемых препаратов.

Фармакокинетика.

При приеме внутрь, где всасывание характеризуется вариабельностью, пик концентрации в плазме крови отмечается в пределах 3-12 часов. Активно распределяется в тканях, включая ЦНС, проникает в спинномозговую жидкость, желчь, выделяется со слюной, желудочным и

СОГЛАСОВАНОМИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬПриказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

от « 31 -08- 2021 » г. № 1041



кишечным соком, проникает в грудное молоко, сперму. Проникает через плаценту, при этом концентрации препарата в плазме крови матери и плода равны. Связывание с белками плазмы 70-95 %.

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

Показания.

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

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

В комплексном лечении нарушений сердечного ритма, обусловленных передозировкой сердечных гликозидов.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к гидантоиновым противосудорожным средствам. Сердечная недостаточность, синдром Адамса-Стокса, АВ-блокада II-III степени, синоатриальная блокада, синусовая брадикардия; печеночная или почечная недостаточность, кахексия, порфирия. Период лактации, детский возраст до 5 лет. *С осторожностью:* детям с проявлением рахита, пациентам пожилого возраста, при сахарном диабете, хронических заболеваниях печени и почек, хроническом алкоголизме.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Препараты, которые могут повысить концентрацию фенитоина в плазме:

амиодарон, противогрибковые средства, хлорамфеникол, хлордиазепоксид, диазепам, дикумарол, дилтиазем, дисульфирам, флуоксетин, H₂-антагонисты, галотан, изониазид, метилфенидат, нифедипин, омепразол, эстрогены, фенотиазины, фенилбутазон, салицилаты, сукцинимиды, сульфонамиды, толбутамид, тразодон, виллоксазин.

Препараты, которые могут снизить концентрацию фенитоина в плазме:

фолиевая кислота, резерпин, рифампицин, сукральфат, теofilлин, вигабатрин, нелфинавир. Концентрация фенитоина в плазме также может быть снижена при совместном приеме препаратов, содержащих зверобой продырявленный, вследствие индуцирования метаболизма препарата ферментами под действием зверобоя.

Препараты, которые могут повысить или снизить концентрацию фенитоина в плазме:

карбамазепин, фенобарбитал, препараты вальпроевой кислоты, противоопухолевые препараты, некоторые антациды, ципрофлоксацин.

Хронический прием алкоголя – уменьшение концентрации и эффективности фенитоина; одновременный однократный прием фенитоина и алкоголя – увеличение концентрации фенитоина.

Препараты, действие которых снижается при совместном приеме с фенитоином:

противогрибковые средства, противоопухолевые средства, блокаторы кальциевых каналов, клозапин, кортикостероиды, циклоспорин, дикумарол, дигитоксин, доксициклин, фуросемид, ламотриджин, метадон, средства, угнетающие нейромышечную передачу, эстрогены, оральные контрацептивы, пароксетин, хинидин, рифампицин, теofilлин, витамин Д.

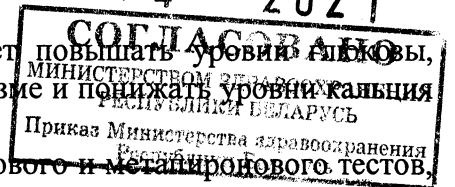
Препараты, действие которых изменяется при совместном приеме с фенитоином:

варфарин. При совместном приеме дифенина и варфарина необходим мониторинг МНО. Несмотря на отсутствие истинных фармакокинетических взаимодействий трициклические антидепрессанты и фенотиазины могут вызывать развитие судорог у отдельных пациентов, поэтому может потребоваться коррекция дозы Дифенина.

Влияние на результаты лабораторных тестов.

Фенитоин может слегка уменьшать содержание общего и свободного тироксина в плазме крови, возможно, из-за усиления его метаболизма. Это не приводит к развитию гипотиреоза

7874 - 2021



и не влияет на уровни циркуляции ТТГ. Фенитоин может повышать уровни кальция и снижать уровни калия в плазме и моче, а также уровни фолиевой кислоты.

Прием фенитоина может влиять на результаты дексаметазонового и метопрололового тестов, приводя к более низким значениям. Фенитоин может повлиять на результаты тестов по оценке обмена сахаров.

Рекомендуется определение концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови не реже одного раза в 6 месяцев, и, в случае необходимости, назначение препаратов фолиевой кислоты.

Если Вы принимаете любые другие лекарственные средства, проконсультируйтесь с врачом относительно возможности применения препарата.

Меры предосторожности. Перед началом лечения посоветуйтесь с врачом!

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

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

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

При недостаточной эффективности препарата рекомендуется назначать другой противоэпилептический препарат.

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

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

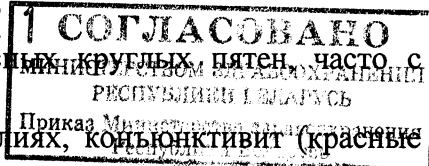
Препараты зверобоя не должны применяться во время приема Дифенина, поскольку существует риск снижения концентрации фенитоина в плазме крови и снижения эффективности препарата.

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

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

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

Потенциально опасные для жизни кожные высыпания (синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз) были зарегистрированы при применении дифенина.



Вначале по всему туловищу появляется сыпь в виде красных, круглых, пятен, часто с волдырем в центре.

Дополнительные признаки: язвы во рту, горле, носу, гениталиях, конъюнктивит (красные опухшие глаза). Очень часто опасная для жизни кожная сыпь сопровождается симптомами гриппа. Сыпь может прогрессировать, часто приобретая сливной характер, сопровождается отслойкой эпидермиса.

Наиболее высокий риск развития тяжелых кожных реакций в течение первых недель лечения.

Если у Вас развился синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз на фоне применения дифенина, никогда не следует возобновлять применение данного лекарственного средства.

Фенитоин и другие антиконвульсанты вследствие индукции фермента CYP450 могут влиять на минеральный обмен костной ткани опосредовано влияя на метаболизм витамина Д₃. При длительном применении (более 10 лет) это может приводить к дефициту витамина Д₃ и повышенному риску остеопороза, переломов, остеопороза у пациентов, которые постоянно принимают препарат. В период лечения, в особенности продолжительного, рекомендуется УФ-облучение, а также диета, удовлетворяющая потребность организма в витамине Д₃.

Поступали изолированные сообщения, связывающие прием фенитоина с обострением порфирии, поэтому необходима осторожность у больных с данным заболеванием в анамнезе. У носителей аллеля HLA-B*1502, тайваньской или китайской национальностей терапия фенитоином связана с повышенным риском развития синдрома Стивенса-Джонсона. HLA-B*1502-позитивным пациентам лечение фенитоином возможно только тогда, когда ожидаемая польза превышает повышенный риск развития синдрома Стивенса-Джонсона. У лиц европейской и японской популяции частота носительства HLA-B*1502 аллеля крайне низкая. В настоящее время невозможно сделать вывод о степени риска в данной популяции.

Применение в период беременности или кормления грудью.

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

Прием дифенина беременной женщиной может привести к аномалиям развития у плода, возникновению нейробластомы у ребенка. В течение 24 часов после родов у новорожденных, матери которых получали фенитоин, возможны нарушения свертывания крови. В случае планирования беременности или в случае, если беременность наступила во время приема дифенина, обратитесь к лечащему врачу.

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

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

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

Применение у детей.

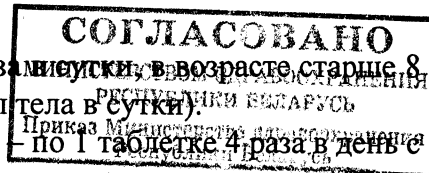
Препарат в данной лекарственной форме назначают детям старше 5 лет при эпилепсии.

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.

Способ применения и дозы.

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

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



Детям в возрасте от 5 до 8 лет назначают по ½ таблетки 2 раза в сутки, в возрасте старше 8 лет – по ½-1 таблетке 2 раза в сутки (из расчёта 4-8 мг/кг массы тела в сутки).
Аритмии (при передозировке сердечных гликозидов): взрослым – по 1 таблетке 4 раза в день с последующим уменьшением суточной дозы. Режим дозирования и суточная доза определяется врачом в зависимости от клинической картины, результатов электрокардиографии и полученного эффекта.

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

Передозировка.

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

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

Побочные эффекты.

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

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

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

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

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

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

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

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

В случае появления любых нежелательных реакций необходимо посоветоваться с врачом!

Срок годности. 4 года.

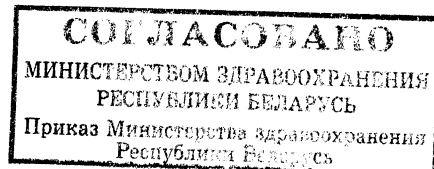
Препарат нельзя применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

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

Хранить в недоступном для детей месте.

НД РБ



Правила отпуска. По рецепту.

7874 - 2021

Упаковка.

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

Информация о производителе.

АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД».

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

Web-сайт: www.vitamin.com.ua