І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
Дифенін
/Diphenin/

Загальна характеристика:
міжнародна назва: phenytoin;
основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору, плоскоциліндричні, з фаскою та рискою;
склад: 1 таблетка містить: дифеніну (суміш фенітоїну та натрію гідрокарбонату у співвідношенні 85:15) 0,117 г;
допоміжні речовини: натрію гідрокарбонат, крохмаль картопляний, тальк, кальцію стеарат.

Форма випуску. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Протисудомні засоби, похідні гідантоїну. Код АТС N03A B02

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка. Протиепілептичний засіб. Механізм дії фенітоїну обумовлений впливом на активний і пасивний транспорт іонів натрію і кальцію через клітинні і субклітинні мембрани нервових клітин. Значно знижує рівень натрію в нейронах у результаті блокування Na^{+},K^{+}-АТФази у мозку з полегшенням активного транспорту натрію із клітини. Змінює кальцій-фосфоліпідну взаємодію в клітинній мембрані і зменшує активний транспорт калію і кальцію, гальмує викид збуджуючих нейромедіаторних амінокислот (глутамату, аспартату)із нервових закінчень, чим забезпечує протисудомний і міорелаксуючий ефекти.
Протиаритмічна активність реалізується через зниження центральних адренергічних впливів на серце, стабілізацію мембран кардіоміоцитів при збільшенні їх проникності для іонів калію. Скорочує рефрактерний період, збільшує тривалість інтервалу QRS. Усуває (50−90%) суправентрикулярні і шлуночкові аритмії, спричинені передозуванням серцевих глікозидів, але малоефективний при суправентрикулярних аритміях іншого генезу. Чіткий ефект відзначається при порушеннях ритму під час наркозу, катетеризації серця, після операцій на серці, тобто коли порушена функція центральних структур, що регулюють активність симпатичної нервової системи.
Підвищує больовий поріг при невралгії трійчастого нерва і скорочує тривалість нападу, зменшуючи збудження і формування повторних розрядів. Застосовується також у випадках резистентності до карбамазепіну при лікуванні невралгії трійчастого нерва.
Індукує мікросомальні ферменти печінки, посилюючи метаболізм препаратів, які застосовують одночасно.
Фармакокінетика. При застосуванні всередину легко всмоктується. Швидкість абсорбції відрізняється у різних пацієнтів, тому час досягнення максимальної концентрації достатньо варіабельний – 3−15 годин. Вільно проникає крізь гістогематичні бар'єри і швидко розподіляється по органах і тканинах. Проникає в спинномозкову рідину, слину, сперму, шлунковий і кишковий сік, жовч, грудне молоко. Проникає крізь плаценту; концентрації в плазмі крові матері дорівнюють концентраціям у плазмі плода. Зв'язування з білками плазми −90% і більше.
Метаболізується в печінці з утворенням неактивних метаболітів. Загальний неактивний метаболіт – 5-(р-гідроксифеніл)-5-фенілгідантоїн; період напіввиведення становить 30 годин. Встановлено, що метаболізується постійна кількість активної речовини у зв'язку з насиченням ферментної системи, яка відповідає за метаболізм фенітоїну, що настає при досягненні терапевтичних концентрацій. Тому незначне підвищення дози може призвести до непропорційно значного підвищення концентрацій активної речовини в плазмі і часу напіввиведення.

Показання для застосування. Епілепсія (великі судомні напади); епілептичний статус з тонико-клонічними нападами; профілактика і лікування післятравматичної епілепсії та епілепсії внаслідок нейрохірургічних втручань. Шлуночкові аритмії (порушення ритму серця, які обумовлені інтоксикацією серцевими глікозидами; профілактика шлуночкових аритмій після операцій на серці; шлуночкові аритмії під час наркозу, катетеризації серця, коронарографії; порушення ритму, які пов'язані з органічним ушкодженням центральної нервової системи, особливо при епілепсії; вроджений синдром подовженого інтервалу Q-T при неефективності монотерапії β-адреноблокаторами; шлуночкові аритмії на фоні гострого інфаркту міокарда). Невралгія трійчастого нерва (як засіб другого ряду або в комбінації з карбамазепіном). Пароксизмальний хореоатетоз. Міотонія.

Спосіб застосування і дози. Всередину, під час або після їди (для запобігання подразнення слизової оболонки шлунка). При *епілепсії* у дорослих – спочатку по ½−1 таблетці 3 рази на добу, потім з поступовим повільним збільшенням на 1 таблетку за місяць до досягнення підтримуючої дози 3−5 таблеток на добу, вища добова доза – 8 таблеток. У дітей лікування слід розпочинати з 5 мг/кг на день, підтримуюча доза – 4−8 мг/кг на день, при цьому дози звичайно становлять: діти до 5 років − по ¼ таблетки 2 рази на добу, 5−8 років – по
½таблетки 2 рази на добу, старше 8 років – по ½−1 таблетці 2 рази на добу; вища добова доза – 3 таблетки.
При *аритмії* – по 1 таблетці 4 рази на добу (ефект проявляється на 3−5 день), потім зменшують до 3 разів на добу. Для швидкого досягнення терапевтичної концентрації (на
1−2 день) – по 2 таблетки 5 разів у перший день, потім по 1 таблетці 5 разів на добу – на
2−3 день і по 1 таблетці 2−3 рази на добу – з 4 дня лікування.
При *міотонії* (у тому числі природженій) – 2−3 таблетки на добу.

Побічна дія. *З боку центральної і периферичної нервової системи:* можливі ністагм, атаксія, сплутаність свідомості, зміни настрою, м'язова слабкість, порушення координації рухів, запаморочення, порушення сну, нерозбірлива мова або заїкання, тремтіння рук, минуща нервозність; рідко – периферична невропатія.
З боку системи травлення: можливі нудота, блювання, запор, токсичний гепатит, ушкодження печінки. Гіперплазія ясен, яка частіше спостерігається у пацієнтів віком до
23 років, може виникати протягом перших шести місяців терапії і починається з гінгівіту.
З боку системи кровотворення: рідко – тромбоцитопенія, лейкопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія, мегалобластна анемія.
З боку ендокринної системи: можливі гіпертрихоз, укрупнення рис обличчя, включаючи потовщення губ, розширення кінчика носа і висунення нижньої щелепи.
З боку обміну речовин: можливі порушення засвоєння глюкози внаслідок інгібірування визволення інсуліну, порушення метаболізму вітаміну D і розвиток гіпокальціємії.
З боку кістково-м'язової системи: можлива контрактура Дюпюітрена; рідко – периферична поліартропатія. При тривалому застосуванні, відсутності адекватної дієти, яка задовольняє потребу у вітаміні D, або достатнього сонячного випромінення в період лікування можуть розвиватися остеомаляція, рахіт.
Алергічні реакції: рідко – шкірний висип, який може бути продромальною ознакою більш тяжких шкірних реакцій (синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз), еозинофілія, гарячка, лікарська лімфаденопатія.

Протипоказання. Серцева недостатність (синдром Адамса-Стокса, атріовентрикулярна блокада II і III ступеня, синоатріальна блокада, синусова брадикардія). Порушення функції печінки і нирок. Кахексія. Порфірія. Підвищена чутливість до фенітоїну.

Передозування. При концентрації в крові у дітей понад 20 мг/л можливий розвиток гострої інтоксикації – ністагм, атаксія, порушення психіки, біль у суглобах; у більш тяжких випадках – брадикардія, мерехтіння шлуночків, тріпотіння передсердь, асистолія, кома. Лікування симптоматичне (специфічного антидоту немає).
При тривалому застосуванні можливі прояви гіперчутливості, виражене пригнічення центральної нервової системи, що потребує відміни препарату.

Особливості застосування. Не слід застосовувати фенітоїн при вагітності за винятком випадків, коли користь від лікування для матері перевищує ризик для плода. Фенітоїн виділяється з грудним молоком у концентраціях, достатніх, щоб спричинити побічні ефекти у грудної дитини. У зв'язку з цим застосування фенітоїну для лікування матерів, які годують груддю, не рекомендується.
При підвищеній чутливості до одного з гідантоїнових протисудомних засобів можлива підвищена чутливість до інших препаратів цієї групи.
Раптове припинення лікування фенітоїном у пацієнтів, які страждають на епілепсію, може спровокувати розвиток синдрому відміни.
У пацієнтів з епілепсією при необхідності раптової відміни фенітоїну (наприклад, при розвитку алергічних реакцій або реакцій підвищеної чутливості) слід застосовувати протисудомні засоби, які не належать до похідних гідантоїну.
Фенітоїн підлягає інтенсивному метаболізму в печінці, тому пацієнтам з порушеннями функції печінки, а також особам літнього віку потребується корекція режиму дозування.
В період лікування, особливо тривалого, рекомендується дієта, яка задовольняє потребу в вітаміні D, фізіологічний вплив УФ опромінення.
При застосуванні препарату для лікування дітей в період росту підвищується ризик розвитку побічних ефектів з боку сполучної тканини.
При гострій алкогольній інтоксикації концентрація фенітоїну в плазмі може підвищуватися, при хронічному алкоголізмі – знижуватися.
В період лікування спостерігається сповільнення швидкості психомоторних реакцій. Це необхідно враховувати особам, які займаються потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують підвищеної уваги і швидкості психомоторних реакцій (керування автотранспортом, робота з механізмами).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами При одночасному застосуванні фенітоїну з іншими препаратами, які виявляють пригнічуючий вплив на центральну нервову систему, можливе посилення депресії ЦНС; з парацетамолом – підвищується ризик розвитку гепатотоксичної дії.
Препарати, при одночасному застосуванні з якими можливе *підвищення концентрації* фенітоїну в плазмі крові, що призводить до посилення його терапевтичної дії і підвищує ризик розвитку побічних ефектів: аміодарон, протигрибкові засоби (у т. ч. амфотерицин В, флуконазол, кетоконазол, міконазол, ітраконазол), хлорамфенікол, хлордіазепоксид, діазепам, дикумарол, дисульфірам, блокатори гістамінових H_1-рецепторів, галотан, ізоніазид, метилфенідат, омепразол, естрогени, фенотіазини, фенілбутазон, саліцилати, сукциніміди, сульфонаміди, толбутамід, тразодон.
Препарати, при одночасному застосуванні з якими можливе *зниження концентрації* фенітоїну в плазмі крові і зменшення його терапевтичної дії: карбамазепін, фолієва кислота, резерпін, сукральфат, вігабатрін.
Препарати, при одночасному застосуванні з якими можливе *підвищення або зниження концентрації* фенітоїну в плазмі крові: фенобарбітал, натрію вальпроат, протипухлинні засоби і деякі антациди. При цьому непередбачений вплив фенітоїну на концентрацію в плазмі фенобарбіталу, вальпроату натрію.
Препарати, терапевтична дія яких змінюється при застосуванні фенітоїну: протигрибкові засоби, протипухлинні засоби, клозапін, глюкокортикостероїди, дикумарол, дигітоксин, доксициклін, фуросемід, естрогени, гормональні контрацептиви для застосування всередину, хінідин, рифампіцин, теофілін, вітамін D.

Умови та терміни зберігання. Зберігати при температурі від 15°С до 25°С. *Зберігати в недоступному для дітей місці!*
Термін придатності −4 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 10 таблеток у контурній безчарунковій упаковці.

Виробник. ПАТ «Луганський хіміко-фармацевтичний завод».

Адреса. Україна, 91019, м. Луганськ, вул. Кірова, 17.