

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу

ДЕЛАГІЛ (DELAGIL®)

Склад:

діюча речовина: chloroquine;

1 таблетка містить хлорохіну фосфату 250 мг;

допоміжні речовини: кремнію гідроксид колоїдний безводний (Аеросил R 972), кислота поліакрилова (Карбомер 934 Р), полівінілбутираль (Мовітал В 30 Т), магнію стеарат, тальк, крохмаль картопляний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білого кольору плоска зі скошеними круглими краями таблетка. Поверхня розлому – білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антипротозойні препарати. Протималярійні засоби. Амінохіноліни. Код АТХ P01B A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Хлорохін є ефективним протималярійним та протиамебіазним препаратом. Він найефективніший відносно всіх форм *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* та *Plasmodium ovale*. Найбільш стійкі до нього штами *Plasmodium falciparum*.

Це один із потужних і швидкодіючих шизонтоцидів, а також гаметоцидів відносно *Pl. vivax*, *Pl. ovale*, *Pl. malariae*. Діє також на незрілі гаметоцити *Plasmodium falciparum*. Оскільки препарат неефективний щодо екзоеритроцитарних форм малярії, його не використовують для профілактики у випадках інфекції *Pl. vivax* і *Pl. ovale*.

Механізм його шизонтоцидної дії в крові з'ясований не до кінця, але в кінцевому результаті призводить до порушення синтезу ДНК паразита. Механізм його дії проти трофозитних форм *Entamoeba histolytica* подібний до дії еметину.

Крім вищезазначених ефектів, засіб має протизапальну та імунодепресантну дію, однак його токсичність обмежує тривалість терапії цим препаратом.

Фармакокінетика.

Хлорохін швидко і майже повністю всмоктується з травного тракту. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1-6 годин. Після одноразового прийому може визначатися у плазмі крові більше 4-х тижнів.

Хлорохін накопичується у печінці, селезінці, нирках і легенях. Його концентрація у цих тканинах може в 200-700 разів перевищувати концентрацію у плазмі. Він міцно зв'язується з клітинами, які містять меланін (шкіра, очі), а також із гранулоцитами і тромбоцитами. Однак він має меншу схильність до концентрації у центральній нервовій системі (головному і спинному мозку), досягаючи всього у 10-30 разів більшої концентрації у цих тканинах, ніж у плазмі крові.

Зв'язування з білками становить 50-70 %.

Хлорохін метаболізується у печінці до основного метаболіту – дезетилхлорохіну, що проявляє незначну активність, а також до менших кількостей бісдезетилхлорохіну та інших, ще не ідентифікованих метаболітів.

50 % хлорохіну виводиться з сечею у незміненому вигляді. Виведення з організму відбувається повільно, але може посилюватись при підкисленні сечі. Час напіввиведення хлорохіну становить 30-60 діб, але він може виявлятися у сечі ще протягом кількох місяців, навіть протягом року після припинення терапії.

Хлорохін проникає через плаценту та концентрується у сітківці плода.
Екскретується у грудне молоко.

Клінічні характеристики.

Показання.

Малярія

Лікування – купірує гострі напади і збільшує проміжки між нападами.

Профілактика малярії, спричиненої чутливими штамми *Plasmodium vivax*, *Pl. malariae*, *Pl. ovale* і *Pl. falciparum*.

Делагіл не діє на екзоеритроцитарні форми малярії, спричинені *Pl. vivax* і *Pl. ovale*, отже, його не застосовують для профілактики у цих випадках.

Амебіаз – лікування позакишкових форм (зазвичай у комбінації з метронідазолом або еметином).

Ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, фотодерматози.

Протипоказання. Підвищена чутливість до хлорохіну або до інших компонентів препарату; будь-які патологічні зміни з боку сітківки та полів зору; *myasthenia gravis*; недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (фавізм і гемолітична анемія); одночасне застосування аміодарону, фенілбутазону, пеніциламіну, цитостатиків, левамізолу, препаратів, що містять золото.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антиаритмічні засоби (аміодарон) – одночасне застосування з хлорохіном підвищує ризик розвитку шлуночкової аритмії. Протипоказане одночасне застосування з аміодароном.

Застосування разом із карбамазепіном або вальпроатом протидіє їхньому антиепілептичному ефекту.

Одночасне застосування з мефлохіном підвищує ризик розвитку судом.

Одночасне застосування хлорохіну та інших антималярійних засобів може спричинити антагоністичну дію між ними.

Одночасне застосування з метронідазолом може спричинити гостру дистонію.

Застосування разом із кортикостероїдами призводить до підвищеного ризику розвитку міопатії і кардіоміопатії.

При тривалій паралельній терапії з препаратами наперстянки може підвищитись ризик інтоксикації препаратами наперстянки.

Інгібітори моноаміноксидази можуть підвищити токсичність хлорохіну.

Каолін і антациди можуть зменшити всмоктування хлорохіну; інтервал між їх застосуванням має бути не менше 4 годин.

Циметидин може підвищити рівень хлорохіну у сироватці крові, порушуючи його метаболізм і елімінацію.

Хлорохін знижує всмоктуваність ампіциліну, підвищує рівень циклоспорину у плазмі крові, знижує рівень тироксину у плазмі.

Одночасний прийом алкоголю може підвищити гепатотоксичність препарату.

Одночасний прийом з їжею може покращити всмоктуваність хлорохіну.

У випадку пероральної імунізації проти черевного тифу профілактику малярії можна розпочинати тільки через 3 доби після її закінчення, тому що хлорохін знижує імунну відповідь.

Особливості застосування.

Зважаючи на співвідношення користь/ризик, хлорохін можна застосовувати для лікування гострих нападів малярії, спричинених чутливими штамми плазмодіїв, навіть у випадках підвищеної чутливості до 4-амінохінолінів, епілепсії, шлунково-кишкових розладів,

захворювань печінки і нирок. Хлорохін може спричинити тяжке загострення псоріазу і порфірії.

З обережністю застосовувати у пацієнтів з цирозом печінки, порфірією, псоріазом, при одночасному прийомі лікарських засобів, що впливають на кров.

Існує обмежена кількість повідомлень про розвиток дифузного паренхіматозного захворювання легень у пацієнтів, що застосовували хлорохін.

Повідомлялося про розвиток DRESS синдрому у пацієнтів, що застосовували хлорохін.

Необхідне офтальмологічне обстеження перед початком тривалого лікування та кожні 3-6 місяців при безперервному застосуванні більше 12 місяців; щотижня при терапії понад 3 років; при застосуванні понад 1,6 г/кг (загальна доза 100 г).

Якщо добова доза перевищує 150 мг і застосовується протягом тривалого часу, рекомендується проводити офтальмологічний контроль кожні 3-6 місяців. У випадках незворотних порушеннях зору, включаючи ретинопатію, застосування слід негайно припинити.

Зараження штамами *P. falciparum*, стійкими до хіноліну, слід лікувати іншими антималярійними засобами (наприклад, хінін).

Діти особливо чутливі до 4-амінохінолінів, через це препарат слід зберігати у недоступному для них місці. Є повідомлення про летальні наслідки отруєння після випадкового застосування навіть низьких доз (0,75 або 1 г). У таких випадках рекомендується проводити негайне промивання шлунка.

Оскільки активна субстанція накопичується у печінці, слід з обережністю призначати препарат пацієнтам з порушенням функції печінки або особам, які страждають на алкоголізм. Під час тривалого прийому необхідно перевіряти сухожилльні рефлексі і проводити розгорнутий аналіз крові кожні 3-6 місяців.

Лікування слід негайно припинити у випадку появи м'язової слабкості.

Під час тривалого прийому необхідно проводити повний аналіз крові кожні 3-6 місяців.

Під час тривалого лікування необхідні регулярні огляди кардіолога у зв'язку з можливістю розвитку кардіоміопатії.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Оскільки безпечність застосування препарату протягом вагітності не підтверджена, хлорохін застосовується тільки у випадках, коли можливі ураження плода менш небезпечні, ніж захворювання малярією.

2 % хлорохіну або його дезетилметаболіт проникають у грудне молоко матері. Ця кількість не є достатньою для хіміопротекції немовлят. Отже, необхідно припинити годування груддю або прийом препарату.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Делагіл може порушувати здатність керувати автомобілем і роботу з іншими механізмами, що вимагає хорошого зору, точності, координації та здатності зберігати баланс.

Спосіб застосування та дози.

Дози перераховуються на хлорохіносову. 1 таблетка містить 250 мг хлорохіну фосфату, що еквівалентно 150 мг хлорохіносови.

Малярія – рекомендується враховувати усі інструкції та рекомендації щодо поточної епідемічної ситуації у зараженій малярією зоні.

Дорослі

Лікування гострого нападу малярії. У першу добу початкова доза становить 1000 мг Делагілу (600 мг хлорохіну), тобто 4 таблетки, потім, через 6-8 годин – ще 500 мг Делагілу (300 мг хлорохіну), тобто 2 таблетки; на другий і третій день – знову по 500 мг Делагілу (300 мг хлорохіну), тобто 2 таблетки. Добову дозу слід приймати у вигляді разової дози, тобто за один прийом. За три доби лікування слід прийняти 10 таблеток Делагілу.

Профілактика малярії. 500 мг Делагілу (300 мг хлорохіну) щотижня, тобто 2 таблетки, в один

і той же день кожного тижня. Рекомендується розпочинати прийом хлорохіну за 1-2 тижні до поїздки в заражену зону і продовжувати лікування 4-6 тижнів після повернення.

Діти

Лікування гострого нападу малярії. У перший день початкова доза становить 10 мг хлорохіну /кг маси тіла (доза не повинна перевищувати 600 мг) і потім 5 мг /кг – через 6 годин; на другу і третю добу – знову по 5 мг хлорохіну /кг. Лікування триває 3 доби.

Профілактика малярії. Дозування для дітей становить 5 мг хлорохіну/кг маси тіла один раз на тиждень, але доза не повинна перевищувати дозу для дорослих, незалежно від маси тіла.

Позакишковий амебіаз

Дорослі. 1000 мг Делагілу (600 мг хлорохіну), тобто 4 таблетки на добу протягом 2 діб, потім – по 500 мг (300 мг хлорохіну), тобто по 2 таблетки на добу за один прийом протягом 2-3 тижнів. Рекомендується поєднувати із застосуванням інших амебоцидних препаратів (з метронідазолом або еметином).

Діти. 10 мг хлорохіноснови/кг маси тіла у вигляді разової дози кожен добу протягом 2-3 тижнів. Максимальна добова доза для дітей становить 300 мг хлорохіну (500 мг Делагілу), тобто 2 таблетки.

Ревматоїдний артрит

Зазвичай добова доза для дорослих становить 250 мг (150 мг хлорохіну), тобто 1 таблетку.

Послаблення симптомів, як правило, починається після 4-6 тижнів лікування, але лікування може тривати і до 4 місяців. Після досягнення ремісії або досягнення максимального ефекту дозу слід зменшити.

Максимальна добова доза для дітей – 3 мг/кг маси тіла.

Системний червоний вовчак

Звичайна добова доза для дорослих становить 250 мг (150 мг хлорохіну), тобто 1 таблетку, для дітей максимальна добова доза – 3 мг/кг. При дискоїдній формі, у випадку одночасного застосування місцевих кортикостероїдів на шкірі, прояви можуть послабшати через 3-4 тижні і не будуть розвиватися знову. При покращанні системних або місцевих порушень дозу хлорохіну можна поступово зменшити протягом кількох місяців, а потім лікування слід припинити якомога швидше.

Фотодерматози

Як правило, по 1-2 таблетки щоденно (для дітей максимальна добова доза 3 мг/кг) протягом періоду перебування на сонці.

Пацієнти літнього віку. Немає спеціального дозування, але потрібна підвищена увага щодо можливості розвитку порушень функції печінки та нирок.

Пацієнти з порушеннями функції печінки та нирок. Потрібно застосовувати з обережністю під контролем лікаря.

Діти. Застосовують у педіатричній практиці.

Передозування.

Хлорохін швидко і майже повністю всмоктується. Токсичні дози можуть бути летальними, особливо для дітей (більше 1 г).

Основні симптоми передозування розвиваються за кілька хвилин: головний біль, нудота, блювання, шлунково-кишкові розлади, сонливість, запаморочення, гіпокаліємія, порушення зору, раптова втрата зору, артеріальна гіпотензія, аритмія, циркуляторний колапс внаслідок кардіотоксичного ефекту, серцево-судинна недостатність, судоми, серцева та дихальна недостатність, зупинка дихання, кома, потім летальний наслідок за кілька годин.

Лікування. Не існує специфічного антидоту. Невідкладне лікування розпочинати з інтенсивної та підтримуючої терапії, включаючи підтримку дихання, призначення адреналіну та діазепаму для запобігання кардіотоксичності та аритмії (в/в інфузія адреналіну, починаючи з 0,25 мкг/кг/хв та підвищуючи на 0,25 мкг/кг/хв, доки не буде відновлений відповідний систолічний тиск; діазепам призначати у вигляді інфузії у дозі 2 мг/кг протягом 30 хвилин, далі по 1-2 мг/кг на добу протягом 2-4 діб). Проводити промивання шлунка.

Якщо пройшло небагато часу з моменту застосування препарату, можна прийняти активоване вугілля для зменшення подальшого всмоктування (доза повинна бути як мінімум у 5 разів більша імовірної дози прийнятого хлорохіну).

Діаліз та обмінні трансфузії можна розглядати як можливі доповнення терапії.

Побічні реакції.

При застосуванні рекомендованих терапевтичних доз побічні ефекти менш виражені та серйозні, ніж при тривалому застосуванні високих доз (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак).

З боку органів зору: затуманення зору, порушення акомодатції, тунельний зір, тимчасова скотома, оборотна кератопатія і необоротна ретинопатія.

З боку центральної нервової системи: повільно розвинута м'язова слабкість, нейропатія, міопатія, судоми та психотичні реакції, включаючи галюцинації, збудження, розлади особистості; рідко – посилення симптомів міастенії; головний біль, парестезії.

З боку органів зору: дегенерація сітківки, розлади кольорового бачення, атрофія зорового нерва, розлади полів зору, сліпота, диплопія.

З боку органів слуху (особливо у пацієнтів, які вже мали порушення слуху): запаморочення, дзвін у вухах, глухота.

З боку шлунково-кишкового тракту: втрата апетиту, нудота, блювання, діарея, шлункові спазми, шлунково-кишкові розлади.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: свербіж (найчастіше у темношкірих); шкірний висип, подібний до оперізувального лишая; пігментація шкіри і слизової оболонки; посивіння або випадання волосся; загострення шкірної порфірії та порфірінурії; мультиформна еритема; DRESS синдром (медикаментозна висипка з еозинофілією та системними проявами); синдром Стівенса-Джонсона; токсичний епідермальний некроз; загострення псоріазу; фоточутливість; ліхеноїдний дерматит.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія, зміни на ЕКГ – інверсія зубця Т і порушення провідності.

Після тривалого лікування високими дозами спостерігалася кардіоміопатія.

Гепатобіліарні порушення: розлади функції печінки, гепатит.

З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія, агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, пригнічення кісткового мозку, нейтропенія.

З боку імунної системи: алергічні та анафілактичні реакції, включаючи кропив'янку, ангіоневротичний набряк, васкуліт.

З боку органів дихання: дифузні паренхіматозні захворювання легень.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі 15-30 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Алкалоїда Кемікал Компані ЗАТ/Alkaloida Chemical Company Zrt.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. 4440 Тисавашварі, вул. Кабаї Янош 29, Угорщина/4440 Tiszavasvari, Kabay Janos u. 29, Hungary.

Заявник. МЕДА Фарма ГмбХ енд Ко. КГ/MEDA Pharma GmbH & Co. KG.

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника. Бенцштрассе 1, 61352 Бад Хомбург, Німеччина/Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg, Germany.