

Regulatorní záležitosti

LAMPRENE[®] (klofazimin)

Měkké tobolky 50 nebo 100 mg

**Mezinárodní příbalový informační
leták (PIL)**

LAMPRENE®

Klofazimin.

POPIS A SLOŽENÍ

Léková forma

Měkké tobolky

Aktivní látka

Každá tobolka obsahuje 50 nebo 100 mg mikronizovaného klofaziminu rozpuštěného v olejovo-voskovém základu.

Pomocné látky

Tobolky:

Butylovaný hydroxytoluen; kyselina citronová, bezvodá; propylenglykol; rafinovaný řepkový olej; lecitin (E322); žlutý včelí vosk; hydrogenovaný sójový olej; částečně hydrogenované oleje ze sójových bobů

Plášť:

Sodná sůl etylparabenu, sodná sůl propylparabenu, etylvanilin, želatina, 85% glycerin, černý oxid železa (E172), červený oxid železa (E172), p-metoxyacetofenon

Složení léku se může v různých zemích lišit.

INDIKACE

Lepra:

Přípravek Lamprene v kombinaci s rifampicinem a dapsonem slouží k léčbě multibacilární (MB) formy lepry:

- Pro všechny typy lepry s pozitivním kožním stěrem
- Pro všechny případy klinicky diagnostikované MB lepry s více než 5 kožními lézemi
- Pro všechny případy relapsu dříve léčené MB lepry
- Pro případy leprózní erythema nodosum (ENL)

Kombinovaná léčba (multidrug therapy, MDT) je nezbytná k prevenci vzniku rezistentních kmenů *Mycobacterium leprae*.

Rezistentní tuberkulóza (Drug-resistant TB, DR-TB):

Podle běžných léčebných programů Světové zdravotnické organizace (WHO) slouží přípravek Lamprene k léčbě plicní rezistentní tuberkulózy (DR-TB) včetně:

- Multirezistentní tuberkulózy (MDR-TB)
- Tuberkulózy rezistentní na rifampicin (RR-TB)
- Extrémně rezistentní TB (XDR-TB)

DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁVÁNÍ

Multibacilární lepra:

Pro léčbu multibacilární lepry se Lamprene podává pouze v rámci kombinované léčby společně s dapsonem a rifampicinem. Kombinovaná léčba (multidrug therapy, MDT) je nezbytná k prevenci výskytu rezistentních kmenů *Mycobacterium leprae*.

Pro léčbu lepry organizace WHO doporučuje následující režimy:

Tabulka 1 Dávkování při MDT

	Dapson	Rifampicin	Lamprene (klofazimin)
Dospělí a dospívající (od 15 let)	Den 1.- 28. 100 mg jednou denně v rámci samoléčby	Pouze 1. den každého cyklu* 600 mg pod dohledem	Pouze 1. den každého cyklu* 300 mg pod dohledem a Den 2.- 28. 50 mg jednou denně v rámci samoléčby
Děti (10-14 let)	Den 1.- 28. 50 mg jednou denně v rámci samoléčby	Pouze 1. den každého cyklu* 450 mg pod dohledem	Pouze 1. den každého cyklu* 150 mg pod dohledem a Den 2.- 28. 50 mg denně každý druhý den (tedy 3., 5., 7. den, atd.) v rámci samoléčby

Tato trojkombinace se podává po dobu 12 měsíců (tedy *12 po sobě jdoucích 28denních léčebných cyklů). U nemocných MB se známkami relapsu může být zapotřebí dalších 12 měsíců trojkombinace.

Děti do 10 let věku: Dávka musí být vhodně upravena podle tělesné hmotnosti: 1 až 2 mg/kg klofaziminu a 10 až 20 mg/kg rifampicinu a 1 až 2 mg/kg dapsonu. Například: 100 mg Lamprene (klofazimin) jednou měsíčně pod dohledem + 50 mg dvakrát týdně jako samoléčba + 300 mg rifampicinu jednou měsíčně pod dohledem + 25 mg dapsonu jednou denně jako samoléčba.

Léčba dětí mladších 10 let je možná pouze pokud jsou komerčně dostupné tablety dapsonu s 25 mg.

Nemocní s leprózním erythema nodosum (ENL)

Dospělí a děti: Pokud se u nemocného rozvine ENL, léčba rifampicinem a dapsonem pokračuje jako předtím a dávka Lamprene se zvýší na 200-300 mg denně pod lékařským dohledem. Tyto vysoké dávky se nesmí podávat déle než 3 měsíce (viz část VAROVÁNÍ A PREVENTIVNÍ OPATŘENÍ). Dávku klofaziminu je třeba postupně

snížovat, nejprve na 100 mg dvakrát denně po dobu 12 týdnů a pak na 100 mg jednou denně po dobu dalších 12 až 24 týdnů.

Rezistentní tuberkulóza (DR-TB)

Dávkování:

Pro léčbu plicní rezistentní tuberkulózy (DR-TB) v rámci kratší nebo konvenční léčby podle organizace WHO se přípravek Lamprene podává dospělým i dětem následujícím způsobem:

Dospělí a dospívající:

- U dospělých o hmotnosti nejméně 30 kg činí doporučená dávka 100 mg/denně.
- U dospělých o hmotnosti do 30 kg činí doporučená dávka 50 mg/denně.

Děti (do 12 let):

- U dětí o hmotnosti nejméně 30 kg činí doporučená dávka 2-5 mg/kg/denně, maximálně však 100 mg/denně.
- U dětí o hmotnosti do 30 kg činí doporučená dávka 2-5 mg/kg/denně, maximálně však 50 mg/denně. Pokud stačí dávka nižší než 50 mg/denně, pak lze podávat obden 50 mg.

Léčebný režim:

Přípravek Lamprene se používá jako součást doporučeného léčebného režimu podle organizace WHO (18 až 24 měsíců) při léčbě plicní rezistentní tuberkulózy (MDR-TB/XDR-TB) nebo jako součást kratšího léčebného režimu podle organizace WHO (9-12 měsíců) pouze pro pacienty s tuberkulózou rezistentní na rifampicin nebo multirezistentní tuberkulózou (RR-/MDR-TB).

Přípravek Lamprene se musí vždy používat v rámci kombinované léčby s dalšími účinnými antituberkulotiky. Léčebný režim a doba léčby by měly dodržovat pravidla léčby organizace WHO. Aktuální doporučení pro režim dávkování najdete v nejaktuálnějších pravidlech pro léčbu DR-TB od organizace WHO.

Podle místních předpisů lze v indikovaných případech pro léčbu DR-TB doporučit léčbu pod přímým dohledem.

Dávkování u specifických pacientů

Nemocní s doprovodnou infekcí HIV:

Informace od HIV pozitivních pacientů nemocných leprou či pacientů se zhoršenou imunitou a TB naznačují, že reakce na klofazimin, včetně léčby leprotických reakcí, se nemění a že u nich není nutné upravovat dávkování.

Poruchy funkce ledvin

O nemocných s poruchami ledvin v souvislosti s touto léčbou nejsou k dispozici žádné údaje. Klofazimin lze používat u nemocných s mírnými až středně těžkými poruchami ledvin. Při podávání klofaziminu nemocným se závažnými poruchami ledvin je však nutné postupovat obezřetně.

Poruchy jater

O nemocných s poruchami jater nejsou k dispozici žádné údaje. Klofazimin by neměl být podáván nemocným s poruchami jater, pokud výhody jasně nepřevažují nad riziky (viz část KLINICKÁ FARMAKOLOGIE).

Způsob podávání

K zajištění maximální absorpce přípravku Lamprene je nezbytné užívat ho s jídlem nebo s mlékem.

KONTRAINDIKACE

Známa přecitlivělost na klofazimin nebo na pomocné látky přípravku Lamprene.

VAROVÁNÍ A PREVENTIVNÍ OPATŘENÍ

Dodržování léčby

Přípravek Lamprene se při léčbě lepry nebo DB-TB nikdy nesmí podávat samostatně. Klofazimin je při léčbě lepry a DR-TB nutné používat v trojkombinaci s jinými léky podle léčebných režimů popsanych v části REŽIM DÁVKOVÁNÍ A PODÁVÁNÍ.

Kombinovaná terapie je nezbytná k prevenci objevení rezistentních kmenů. Pacienty je nutné informovat o důležitosti dodržování předepsaného režimu, aby nedošlo k vytvoření rezistence. Nepravidelnost v podávání léků a nedodržování režimu může vést k prodlevě nebo nedokončení léčby, a pacient se tak může stát zdrojem infekce.

Nedodržování léčby může u nemocných leprou vést k rozvoji postižení a deformit. Pokud je to možné, je nutné zajistit, aby byly nemocným, kteří nedodržují léčbu, poskytnuty odpovídající informace, včetně edukace a zajištění dohled nad léčbou.

Nemocní by se měli naučit rozpoznávat znaky a symptomy reakcí a relapsů po dokončení léčby a měli by být seznámeni s důležitostí okamžitého nahlášení nejranějších výskytů takových příznaků na příslušných zdravotnických střediscích.

Reakce lepry

Organizace WHO obecně doporučuje nepřerušovat kombinovanou léčbu během leprotických reakcí. Další informace o dávkování přípravku Lamprene u nemocných, u kterých dojde k rozvoji ENL (leprózní erythema nodosum), najdete v části REŽIM DÁVKOVÁNÍ A PODÁVÁNÍ. Některé údaje naznačují trend směrem ke snižování četnosti výskytu a závažnosti ENL u pacientů s MB leprou léčených kombinovanou léčbou. Tento trend lze přisuzovat protizánětlivým účinkům klofaziminu. Nicméně

u nemocných MB leprou bylo dočasně také pozorováno nevysvětlitelné zvýšení počtu hlášených paradoxních reakcí, obvykle během prvního roku kombinované léčby. Reakce leproy obvykle úspěšně reagují na standardní protizánětlivou léčbu (prednizolon).

Hromadění klofaziminu

Ukládání většího množství klofaziminu ve střevní sliznici způsobuje podráždění, které vede ke gastrointestinálním poruchám (např. bolestem břicha [někdy občasným], nevolnostem, zvracením a průjmu) obvykle v mírných formách, někdy se však projevují závažněji. Klofazimin se v těle šíří heterogenně a vylučuje se pomalu, přičemž se hromadí zejména v tukových tkáních, retikuloendoteliálním systému (makrofázích, histiocytech a slezině) a v kůži. Nežádoucí reakce na klofazimin jsou spojovány převážně s jeho vstřebáváním tkáněmi a orgány. Proto by se neměl podávat ve vysokých dávkách po dlouhou dobu. Po delším podávání vysokých dávek se klofazimin může hromadit v různých orgánech, tělesných tekutinách a tkáních ve formě krystalů. Ve vnitřních orgánech se nejvíce ukládá v jejunu a slezině. Pokud se krystaly deponují v mezenterálních lymfatických uzlinách a/nebo histiocytech v lamina propria sliznice jejunu, mohou způsobit střevní obstrukci. V případě výskytu vedlejších gastrointestinálních příznaků byla hlášena úmrtí. Pokud se během léčby objeví gastrointestinální příznaky, dávka se má snížit nebo prodloužit interval mezi dvěma dávkami. Příznaky pomalu ustupují po vysazení léku.

Při přetrvávajícím průjmu nebo zvracením je nemocného třeba hospitalizovat.

Diskolorace kůže

Lékaři by si měli být vědomi, že zbarvení kůže vyvolané klofaziminem mohou vyústit v deprese (byly hlášeny ojedinělé případy deprese se sebevraždou). Nemocní mají být upozorněni, že Lamprene může vyvolat diskoloraci spojivky, slz, potu, sputa, moči, stolice, nosního sekretu, semene, mléka a zarudnutí nebo až hnědočerné zbarvení kůže. Nemocní mají být upozorněni, že diskolorace kůže, přestože je reverzibilní, může přetrvávat několik měsíců nebo let po dokončení léčby přípravkem Lamprene.

Torsades de pointes a prodloužení QT

U nemocných, kterým byl podáván klofazimin ve vyšších dávkách, než je obvykle doporučeno, případně v kombinaci s léky na prodloužení QT, byly hlášeny případy torsades de pointes s prodlouženým intervalem QT. Proto je nutné při léčbě těchto pacientů postupovat obezřetně (viz část INTERAKCE). U nemocných, kterým je podáván klofazimin ve vyšších dávkách, než je obvykle doporučeno, nebo v kombinaci s léky na prodloužení QT, je potřeba sledovat možné prodloužení intervalu QT a poruchy srdečního rytmu pravidelnými vyšetřeními EKG.

Interakce

Jelikož se klofazimin považuje za středně silný až silný inhibitor CYP3A (CYP3 A4 a CYP3 A5), je nutné při podávání klofaziminu společně s přípravky metabolizovanými CYP3A postupovat obezřetně (viz část INTERAKCE).

Řízení a obsluha strojů

Při léčbě přípravkem Lamprene byly hlášeny závratě, nejasné vidění, nevolnost, únava a bolesti hlavy. Nemocní s těmito nežádoucími účinky by neměli řídit motorová vozidla a ovládat stroje.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil přípravku Lamprene je podobný při léčbě lepry i DR-TB.

Tabulkové shrnutí nežádoucích účinků

Shrnutí nežádoucích účinků (Tabulka 2) obsahuje třídy systémových orgánů podle MedDRA. V rámci každé třídy systémových orgánů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle četnosti výskytu, přičemž nejčastěji se vyskytující účinky jsou uvedeny jako první. Dále je zde pro každý nežádoucí účinek uvedena také odpovídající kategorie četnosti výskytu podle následující konvence (CIOMS III): *velmi časté* ($\geq 1/10$); *časté* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *méně časté* ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); *vzácné* ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); *velmi vzácné* ($< 1/10,000$), včetně izolovaných výskytů.

Tabulka-2 Shrnutí nežádoucích účinků

Krev a poruchy lymfatického systému	
Velmi vzácné:	Lymfadenopatie, infarkt sleziny, anémie
Psychické poruchy	
Velmi vzácné:	Deprese
Poruchy nervového systému	
Méně časté:	Bolesti hlavy
Velmi vzácné:	Závratě
Zrakové vady	
Velmi časté:	Zabarvení spojivek, pigmentace rohovky, diskolorace slz
Časté:	Snížená ostrost vidění, suché oči, podrážžení očí
Méně časté:	Makulopatie, usazeniny na rohovce
Poruchy dýchání, thorakální a mediastální poruchy	
Velmi časté:	Diskolorace sputa
Poruchy zažívacího traktu	
Velmi časté:	Nevolnost, zvracení, bolesti břicha, průjem, diskolorace stolice
Méně časté:	Eozinofilní gastroenteritida, snížená chuť k jídlu
Velmi vzácné:	Střevní obstrukce, gastrointestinální krvácení, břišní potíže, bolesti horní části břicha, zácpa
Hepatobiliární poruchy	
Velmi vzácné:	Hepatitida, zvýšení bilirubinu v krvi, žloutenka, zvýšení aktivity AST
Poruchy kůže a podkožních tkání	
Velmi časté:	Změna barvy potu, pokožky, vlasů; ichtyóza, suchá pokožka
Časté:	Vyrážka, svědění

Méně časté:	Fotosenzitivní reakce, dermatitida, akné
Velmi vzácné:	Exfoliativní dermatitida
Poruchy ledvin a močových cest	
Velmi časté:	Chromaturie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté:	Únava
Velmi vzácné:	Pyrexie
Výzkum	
Časté:	Úbytek hmotnosti
Méně časté:	Zvýšení glykémie

Poznámka: Z důvodu diskolorace kůže byly hlášeny deprese. Hlášeny byly také ojedinělé případy sebevražd. Zarudnutí až hnědé zbarvení pokožky a leprózních lézí zvláště u nemocných se světlou pleť a v místech, kde působí světlo, i změna barvy vlasů jsou reverzibilní, přestože v případě kůže může vymizet v průběhu až několika měsíců či let po skončení léčby. Pigmentace rohovky (nahnědlé pigmentové čáry na rohovce) je způsobena uloženými krystaly. Po přerušení podávání přípravku Lamprene je reverzibilní. Některé nežádoucí reakce na klofazimin jsou spojovány převážně s jeho vstřebáváním tkáněmi a orgány (viz VAROVÁNÍ A PREVENTIVNÍ OPATŘENÍ).

INTERAKCE

Dapson

Lamprene nemá významný vliv na farmakokinetiku dapsonu, ačkoliv u některých nemocných může dojít k přechodnému zvýšení vylučování dapsonu močí. Nepotvrdilo se, že by dapson inhiboval protizánětlivé účinky přípravku Lamprene. Pokud se rozvine u nemocných léčených dapsonem a Lamprene zánětlivá reakce, je vhodné pokračovat v léčbě oběma přípravky.

Rifampicin

Klofazimin snižuje absorpci rifampicinu u nemocných leprou, což prodlužuje dobu vedoucí k dosažení maximálních sérových koncentrací a prodlužuje poločas eliminace. Celková dávka (dle AUC) rifampicinu nebyla ovlivněna, takže tato interakce není klinicky významná.

Isoniazid

U pacientů léčených vysokými dávkami klofaziminu (300 mg denně) a isoniazidu (300 mg denně) byly pozorovány zvýšené hladiny klofaziminu v plazmě a v moči, ačkoliv kožní koncentrace byly nižší.

Interakce s léky prodlužujícími QT

U nemocných, kterým byl podáván klofazimin v kombinaci s léky na prodloužení QT, byly hlášeny případy torsades de pointes s prodlouženým intervalem QT. V případě podání klofaziminu s dalšími léky (např. bedaquilin, fluorochinolony), které prodlužují interval QT je potřeba být obezřetný (viz část VAROVÁNÍ A PREVENTIVNÍ OPATŘENÍ).

Účinky klofaziminu na substráty CYP3A (CYP3A4 a CYP3A5):

Se substráty CYP3A nebyly provedeny žádné klinické studie interakcí.

Klofazimin inhibuje účinky enzymu CYP3 *in vitro*. Na základě výsledků modelování PBPK se klofazimin považuje za středně silný až silný inhibitor CYP3A. Proto je nutné být opatrní při současném podávání klofaziminu a léků, metabolizovaných CYP3A (např. simepreviru, tipranaviru, delamanidu, lercanidipinu, simvastatinu, lovastatinu).

Účinky jiných léků na klofazimin:

Ve studii kombinované léčby klofaziminu, cykloserinu, etionamidu, para-aminosalicylové kyseliny a pyridoxinu na zdravých dobrovolnících, byly hodnoty C_{max} a T_{max} klofaziminu podobné hodnotám hlášeným v jiných studiích, kde byl klofazimin podáván samostatně. To vede k závěru, že tyto léky nemají vliv na farmakokinetiku klofaziminu.

U nemocných s plicní TB, kde se klofazimin podával samostatně nebo v kombinaci s bedaquilinem, pyrazinamidem a pretomanidem, byly hodnoty C_{max} a AUC klofaziminu vzájemně podobné, což vede k závěru, že tyto léky nemají vliv na farmakokinetiku klofaziminu.

TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ, VLIV NA ROZMNOŽOVACÍ POTENCIÁL ŽEN A MUŽŮ

Těhotenství

Shrnutí rizik

Výhody kombinované léčby (zahrnující podávání přípravku Lamprene) lepry během těhotenství převažují nad potenciálními riziky. Vzhledem k tomu, že lepra se v těhotenství zhoršuje, WHO doporučuje pokračovat v kombinované léčbě s přípravkem Lamprene i v těhotenství.

Zkušenosti s přípravkem Lamprene v těhotenství jsou limitované. Klofazimin prostupuje placentou a u novorozenců byla pozorována kožní diskolorace.

Studie na zvířatech neodhalily žádné teratogenní účinky, nicméně při podávání vysokých dávek byly pozorovány nežádoucí účinky na plod.

Údaje ze studií na zvířatech

Teratogenní účinek nebyl pozorován u potomků potkanů, kterým byl během březosti perorálně podáván klofazimin v dávkách až 50 mg/kg/denně a králíků po dávkách až 15 mg/kg/denně. U myší byla pozorována fetotoxicita (zpomalení osifikace lebky plodu) při podávání dávek (50 mg/kg/denně) považovaných na dostatečně nad míru dávek podávaných lidským pacientům.

Kojení

Výhody kombinované léčby kojících matek jasně převažují potenciální rizika. Organizace WHO proto doporučuje v léčbě pokračovat i během kojení.

Klofazimin přestupuje do mateřského mléka a může dojít k diskoloraci kůže dítěte.

Reprodukční potenciál žen a mužů

Neplodnost

V jedné studii samic krys, kterým byl podáván klofazimin v dávce 50 mg/kg/denně, se projevil určité známky snížení plodnosti (viz část NEKLINICKÉ BEZPEČNOSTNÍ ÚDAJE).

Předávkování

Informace najdete v podčásti torsades de pointes a prodloužení QT a v části VAROVÁNÍ A PREVENTIVNÍ OPATŘENÍ.

Nejsou dostupné konkrétní údaje o léčbě předávkování přípravkem Lamprene. V případech akutního předávkování se podle potřeby zahajuje symptomatická léčba.

KLINICKÁ FARMAKOLOGIE

Mechanismus působení (MOA)

Antimykobakteriální účinky přípravku Lamprene působí pravděpodobně několika mechanismy.

Primární mechanismus antimikrobiální aktivity klofaziminu můžeme stanovit na základě jeho aktivity směřované na membránu, včetně bakteriálního dýchacího řetězce a iontových transportérů. Intracelulární oxidačně redukční cyklus, kam patří i oxidace redukovaného klofaziminu, vede ke tvorbě antimikrobiálně reaktivních forem kyslíku (ROS), superoxid-peroxid vodíku (H₂O₂).

Za druhé, interakce klofaziminu s membránovými fosfolipidy vede ke tvorbě antimikrobiálních lysofosfolipidů, které pomáhají narušit funkce membrány a k interferenci vstřebávání K⁺. Oba mechanismy snižují tvorbu buněčné energie narušením tvorby ATP.

Třetím navrhovaným mechanismem je preferenční vázání na mykobakteriální kyselinu deoxyribonukleovou (DNA) s afinitou k nukleovým bázím guaninu a tím k inhibici replikace a růstu mykobakterií.

Klofazimin rovněž vykazuje protizánětlivé účinky, které mohou přispívat ke zvýšeným účinkům přípravku Lamprene při regulaci reakcí ENL.

Protizánětlivá aktivita klofaziminu se primárně přisuzuje inhibici aktivace a proliferace T lymfocytů. Klofazimin může nepřímo narušovat proliferaci T buněk zvýšením uvolňování ROS a E-řady prostaglandinů (PG), zvláště pak PGE₂ z neutrofilů a monocytů.

Klofazimin může rovněž vyvíjet antimykobakteriální aktivitu účinkem na tkáňové makrofágy, které jsou hlavním cílem infekce i imunitní reakce při TB. Klofazimin má sklon se selektivně koncentrovat v buňkách retikuloendoteliálního systému, který je hlavním cílem mykobakteriální infekce, a umožňuje tak účinkovat v zamýšleném cíli. Toto selektivní hromadění klofaziminu v makrofágách se také považuje za součást protizánětlivých účinků léčiva.

Klofazimin vykazuje vlastnosti vyvolávající apoptózu v aktivovaných makrofázích, což může být příčinou jak protizánětlivých, tak antibakteriálních účinků léčiva. Klofazimin také inhibuje fosfatázu MtSerB2 produkovanou *M. tuberculosis*, která údajně pomáhá patogenu obcházet imunitní systém hostitele. Imunosupresivní vlastnosti klofaziminu mohou být při léčbě TB jak škodlivé, tak prospěšné. Imunosupresivní aktivita může pomoci vysvětlit nedostatek rané baktericidní aktivity, ale později může přispívat k vymýcení pomalu rostoucích perzistujících patogenů.

Farmakodynamické vlastnosti (PD)

Lepra:

Hlavní rolí komponenty dapsonu s klofaziminem u kombinované léčby MB lepry je zajištění eliminace spontánního výskytu mutantů rezistentních na rifampicin (odhaduje se, že jde až o 10^4 organismů u neléčených nemocných s lepromatózní leprou). Každodenní léčba kombinací dapsonu a klofaziminu po dobu 3 měsíců zabila více než 99,999 % živých *Mycobacterium leprae*, to znamená, že všechny spontánně se vyskytující mutanty rezistentní na rifampicin se pravděpodobně odstraní za 3 až 6 měsíců kombinované léčby dapsonem a klofaziminem.

U lidí má klofazimin bakteriostatický a slabý baktericidní účinek na *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*, Hansenův bacil). Klofazimin se zřejmě přednostně váže na mykobakteriální DNA a brání mykobakteriální replikaci a růstu.

Minimální inhibiční koncentrace klofaziminu u *M. leprae* v myších tkáních se odhaduje na 0,1 až 1 mikrogram/gram. Nerovnoměrná tkáňová distribuce neumožňuje přesnější odhad. U nemocných s lepromatózní formou lepry je celkový antibakteriální účinek přípravku Lamprene srovnatelný s účinky dapsonu. Nicméně nástup antimikrobiální aktivity přípravku Lamprene je pomalý a lze jej prokázat až po přibližně 50 dnech léčby.

S dapsonem a rifampicinem nedochází ke zkřížené rezistenci, pravděpodobně protože klofazimin má jiný mechanismus účinku. *M. leprae* rezistentní na klofazimin bylo popsáno pouze v ojedinělých případech.

DR-TB

Minimální inhibiční koncentrace (MIC) klofaziminu pro citlivé, rezistentní na jeden lék i multirezistentní typy TB kmenů se pohybuje v rozmezí od $<0,0625$ $\mu\text{g/ml}$ do >1 $\mu\text{g/ml}$. Většina testovaných kmenů [84,7 % (95 % CI: 69,5 %; 93,1 %)] vykazovala hodnotu MIC klofaziminu $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$.

S isoniazidem nebo rifampicinem nedochází ke zkřížené rezistenci. Rezistence *in vitro* na klofazimin u *Mycobacterium tuberculosis* byla mapována do mutací v transkripčním

regulátoru Rv0678, vedoucí ke zvýšené regulaci efluxní pumpy MmpS5-MmpL5. Tyto mutanty vykazují zkříženou rezistenci na bedaquilin. S rezistencí na klofazimin *in vitro* jsou spojovány také další dvě mutace (RvI979c a Rv2535c), nicméně mechanismus a klinická závažnost těchto mutací ještě nebyly určeny.

Farmakokinetické vlastnosti (PK) Absorpce

Klofazimin se absorbuje relativně pomalu. Biologická dostupnost z mikroionizované suspenze v olejovo-voskové bázi (např. tobolky Lamprene) je až 70% po dávce 100 mg a snižuje se se zvýšením dávky. Čas do maximální plazmatické koncentrace klofaziminu se zkracuje z 12 na 8 hodin při podání s jídlem ve srovnání s podáváním nalačno. Podávání léku s jídlem zvyšuje jeho biologickou dostupnost ve smyslu AUC přibližně o 60 % a má tendenci vstřebání zrychlovat. Po perorálním podání jedné dávky 200 mg klofaziminu k snídani byla u zdravých dobrovolníků naměřena průměrná maximální plazmatická koncentrace (\pm SD) 0,41 (\pm 0,14) mikrogramů na ml (861 (\pm 289) pmol/g). Při podávání klofaziminu nalačno je jeho plazmatická hladina přibližně o 20 % nižší.

Po opakovaném podávání klofaziminu v denních dávkách 50 mg a 100 mg pacientům s leproou byla naměřena po 42 dnech průměrná ranní koncentrace 0,27 a 0,43 mikrogramů / ml (580 pmol/g a 910 pmol/g). Koncentrací v ustáleném stavu nebylo v tomto časovém období dosaženo. Poměr kumulace po podávání dávek 50 mg a 100 mg klofaziminu denně byl 42. den 9,88 a 11,61. Odhadovaný čas dosažení ustáleného stavu plazmatické koncentrace po podávání denní dávky 50 mg u leprózních pacientů je 70 dnů.

Distribuce

Klofazimin je silně lipofilní a hromadí se především v tukové tkáni a v makrofázích retikuloendoteliálního systému. Po dlouhodobé terapii byl klofazimin detekován v následujících orgánech, tkáních a tělesných tekutinách: podkožní tuk, mesenterické lymfatické uzliny, žluč a žlučník, nadledviny, slezina, tenké střevo, játra, svaly, kosti, kůže. Zdá se, že klofazimin nepřekračuje hematoencefalickou bariéru.

Klofazimin prostupuje placentou a přechází do mléka v dostatečném množství, aby zbarvil mléko.

V séru se klofazimin vázal na alfa- a beta-lipoproteiny, zvláště pak na beta-lipoproteiny. Vazba byla saturovaná při koncentracích přibližně 10 mikrogramů/ml (21141 pmol/g). Vazby na gamaglobulin a albumin byly zanedbatelné.

Biotransformace/Metabolismus

Informace o biotransformaci klofaziminu jsou omezené. V moči byly zjištěny tři metabolity, dva z nich jsou glukuronidy.

Vylučování

Klofazimin se z plazmy vylučuje pomalu. Průměrný eliminační poločas nezměněné látky po jednorázovém podání dávky 200 mg zdravým dobrovolníkům je 10,6 ($\pm 4,0$) dní. Po opakovaném podávání dávky 50 mg a 100 mg leprózním nemocným je eliminační poločas odhadnut na 25 dní.

Nezměněný klofazimin se vylučuje žlučí především do stolice. Během 3 dní je detekováno v průměru 35 % dávky. Pouze 0,4 % dávky je nalezeno po 24 hodinách v moči ve formě nezměněného klofaziminu. Metabolity v moči činí asi 0,6 % denní dávky.

Speciální populace

Nejsou dostupné údaje o vlivu renální či hepatální nedostatečnosti na farmakokinetiku klofaziminu.

KLINICKÉ STUDIE

Společnost Novartis neprovedla s přípravkem Lamprene v poslední době žádné klinické testy.

NEKLINICKÉ BEZPEČNOSTNÍ ÚDAJE

Karcinogenita a mutagenicita

Dlouhodobé studie karcinogenity u zvířat nebyly s klofaziminem provedeny. Mutagenní aktivita nebyla Amesovým testem detekována, nicméně existují určité známky klastogenního účinku u myší.

Reprodukční toxicita

Informace o reprodukční toxicitě najdete v části TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ, VLIV NA ROZMNOŽOVACÍ POTENCIÁL ŽEN A MUŽŮ.

V jedné studii byla u samic potkanů, kterým bylo podáváno 50 mg/kg klofaziminu denně (od 9 týdne před pářením do odstavení), zjištěna snížená plodnost. Počet mláďat se snížil stejně jako procento implantací. Nižší dávky (5 a 25 mg/kg/denně) takové účinky neměly.

Nekompatibilita

Není známa.

Skladování

Viz skládací obal.

Lamprene by se neměl používat po uplynutí data, které je na balení označeno jako „EXP“. Lamprene musí být uchováván mimo dosah a dohled dětí.

Výrobce:

Viz skládací obal.

Mezinárodní příbalový leták

Informace vydány: květen 2018

®= registrovaná ochranná známka

Novartis Pharma AG, Basilej, Švýcarsko

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. To platí také pro nežádoucí účinky, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit přímo:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48,
100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Hlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.