

Exportní odborné informace

Lamprene

Složení

Účinné látky

Klofazimin

Pomocné látky

Kapsle: Čištěný řepkový olej, lecitin, částečně hydrogenovaný sójový olej (50 mg kapsle 4,666 mg, 100 mg kapsle 9,333 mg), hydrogenovaný sójový olej (50 mg kapsle: 1,166 mg, 100 mg kapsle: 2,333 mg), žlutý včelí vosk, propylenglykol (E1520), butylhydroxytoluen (E 321), kyselina citronová bezvodá.

Obal kapsle: želatina, glycerin 85 % (E422), červený oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172), sodná sůl etylparabenu (E 215) (50 mg kapsle: 0,23 mg, 100 mg kapsle: 0,55 mg), etylvanilin, sodná sůl propylparabenu (50 mg kapsle: 0,11 mg, 100 mg kapsle: 0,28 mg), p-metoxyacetofenon, 100 mg kapsle dodatečně: tiskařská barva: E 171.lacca, Aqua purificata

Forma aplikace a množství účinné látky na jednotku

Měkké želatinové kapsle s 50 mg a 100 mg klofaziminu.

Indikace / možnosti použití

Lamprene v kombinaci s rifampicinem a dapsonem je indikován k léčbě multibacilárních (MB) forem lepry:

- Pro všechny typy lepry s pozitivním kožním stěrem
- Pro všechny případy klinicky diagnostikované jako multibacilární s více než pěti kožními lézemi
- Pro všechny recidivy dříve léčené lepry bohaté na bakterie
- pro erythema nodosum leprosum (ENL).

Aby se zabránilo výskytu rezistentnějších kmenů *Mycobacterium leprae*, je nezbytná kombinovaná multiléková terapie (MDT).

Dávkování / použití

Multibacilární lepra

Lamprene se podává k léčbě multibacilární lepry pouze jako součást kombinační terapie s dapsonem a rifampicinem.

Odborné informace pro humánní léčivé přípravky

Pro léčbu lepry doporučuje WHO následující schéma dávkování:

Léčebný cyklus trvá 28 dní. Přehled dávkování se nachází v následující tabulce 1.

Doba léčby

Daná trojkombinace by se měla podávat po dobu 12 měsíců (tzn. 12 po sobě jdoucích léčebných cyklů po 28 dnech). U pacientů s MB leprou se známkami recidivy může být nezbytná další 12měsíční léčba touto trojkombinací.

Tabulka 1

	Dapson	Rifampicin	Klofazimin (Lamprene)
Dospělí a mladiství (>15 let)	1.- 28. den 100 mg jednou denně jako samostatná medikace	Pouze 1. den každého cyklu 600 mg pod dohledem	Pouze 1. den každého cyklu 300 mg pod dohledem a 2.-28. den 50 mg jednou denně jako samostatná medikace
Děti (10 až 14 let)	1.-28. den 50 mg jednou denně jako samostatná medikace	Pouze 1. den každého cyklu 450 mg pod dohledem	Pouze 1. den každého cyklu 150 mg pod dohledem a 2.-28. den 50 mg obden (tzn. 3., 5., 7,.. den) jako samostatná medikace

Pediatrickí pacienti (děti mladší 10 let)

Dávka by měla být upravena v souladu s tělesnou hmotností: 1 až 2 mg/kg klofamizinu +10 až 20 mg/kg rifampicinu +1 až 2 mg/kg dapsonu. Např.: *Lamprene (klofamizin)*: 100 mg 1× měsíčně pod dohledem

+50 mg 2x týdně jako samostatná medikace + *rifampicin*: 300 mg 1x měsíčně pod dohledem + *dapson*: 25 mg 1x denně jako samostatná medikace.

Pacienti s erythema nodosum leprosum (ENL)

Dospělí a děti

Při výskytu ENL se pokračuje beze změny s dosavadní léčbou rifampicinem a dapsonem a dávkování *Lamprene* se zvýší na 200 až 300 mg denně, pod dohledem. Takto vysoká denní dávka by se neměla podávat déle než 3 měsíce (viz "Upozornění a bezpečnostní opatření"). Dávka klofamizinu by se měla postupně snižovat nejprve na 2x denně 100 mg pod dobu 12 týdnů a potom dále na 1x denně 100 mg po dobu dalších 12 až 24 týdnů.

Správný způsob užívání

Aby se dosáhlo maximální resorpce, měl by se přípravek *Lamprene* užívat během jídla nebo zapíjet mlékem.

Dávkování u speciálních skupin pacientů

Pacienti s doprovodnou infekcí HIV a pacienti s leprou a oslabenou imunitou:

Informace o HIV pozitivních pacientů a pacientů s leprou a oslabenou imunitou naznačují, že se nemění reakce na klofamizin, včetně léčby reakcí lepry a že kvůli infekci, popř. oslabení imunity není u těchto pacientů nutná žádná úprava dávkování. Léky používané k léčbě infekce HIV, stejně jako imunosupresivní léčba může však v jednotlivých případech vyžadovat úpravu dávkování. Je nezbytné respektovat odborné informace týkající se všech současně užívaných léků.

Porucha funkce ledvin:

O pacientech s poruchami funkce ledvin nejsou k dispozici žádné údaje. Klofamizin lze nasadit u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin. Při podávání klofamizinu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin je však nutná velká opatrnost.

Porucha funkce jater:

O pacientech s poruchami funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje. Klofamizin by se neměl u pacientů s poruchami funkce jater vůbec používat, s výjimkou případů, kdy by užitek jasně převažoval nad riziky (viz oddíl "Kinetika speciálních skupin pacientů" v části "Farmakokinetika").

Kontraindikace

Známa přecitlivělost na klofazimin, sóju, arašídny nebo jakoukoli jinou složku Lamprene.

Upozornění a bezpečnostní opatření

Dodržování léčby pacientem

Přípravek Lamprene by se neměl nikdy používat k léčbě lepry jako monoterapie. Klofazimin se musí podávat v trojkombinaci s rifampicinem a dapsonem dle pokynů k dávkování, popsanych v kapitole *Dávkování/Užívání*. Léčba trojkombinací (MDT) je nezbytná, aby se zabránilo rezistenci na léčbu.

Aby se zabránilo rozvoji rezistence na léky, měli by být pacienti informováni o důležitosti dodržování předepsaných pokynů pro užívání léků. Nepravidelnost při užívání léků a nedodržování pokynů léčby může vést ke zpožděnému a neúplnému léčení a může z pacienta učinit zdroj nákazy. U pacientů s leprou může špatné dodržování terapie nakonec vést k rozvoji postižení a deformací.

Proto, kdykoli je to možné, je třeba vyvinout veškeré úsilí k zajištění toho, aby pacienti, kteří nedodržují pokyny k užívání, byli včas zjištěni, edukováni a léčení pod dohledem.

Pacienti by měli být poučeni o rozpoznávání příznaků a symptomů reakcí a recidiv po ukončení léčby. Dále by měli být upozorněni na důležitost neprodleného ohlášení nejranějších projevů daných příznaků příslušným zdravotním střediskům.

Reakce lepry

WHO obecně doporučuje, aby se kombinační terapie při výskytu reakcí lepry nepřerušovala.

Dávkování Lamprene u pacientů, u nichž se objeví reakce ENL (Erythema Nodosum Leprosum), naleznete v kapitole *Dávkování/Užívání*. Některá zjištění ukazují u pacientů s MB leprou, léčených trojkombinací, tendenci ke snížení frekvence a závažnosti ENL. Tato tendence pravděpodobně souvisí s protizánětlivými vlastnostmi klofaziminu. U pacientů s MB leprou však bylo pozorováno přechodné, nevysvětlitelné zvýšení hlášení nežádoucích účinků, obvykle během prvního roku léčby trojkombinací. Reakce lepry zpravidla dostatečně reagují na protizánětlivou léčbu (prednisolon).

Akumulace klofamizinu

Usazování velkého množství klofaziminu ve střevní sliznici způsobuje podráždění, které vede ke gastrointestinálním poruchám (např. bolesti břicha – někdy přerušované, nevolnost, zvracení a průjem). Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle mírné, ale někdy mohou být klinicky závažnější.

Klofamizin se vyznačuje heterogenní distribucí v celém těle a pomalou rychlostí eliminace, akumulací především v tukové tkáni, retikuloendoteliálním systému (makrofágy, histiocyty a slezina) a v kůži.

Nežádoucí účinky způsobené klofaziminem souvisejí hlavně s jeho absorpcí v tkáních a orgánech.

Proto je třeba se vyvarovat podávání vysokých dávek po dlouhou dobu.

Denní dávky Lamprene vyšší než 100 mg by měly být podávány co nejkratší dobu (ne déle než 3 měsíce) a pouze pod pečlivým lékařským dohledem. Při dlouhodobém užívání ve vysokých dávkách

se klofazimin může hromadit v podobě krystalů v různých orgánech, tělesných tekutinách a tkáních. Z vnitřních orgánů se lék ukládá nejvíce v jejunu, a dále slezině. Pokud dojde k ukládání krystalů v lymfatických uzlinách mezenteria a/nebo v histiocytech lamina propria sliznice jejunu, může to mít za následek obstrukci střeva. Byla hlášena úmrtí na gastrointestinální vedlejší účinky. Pokud se během léčby objeví gastrointestinální potíže, je nutné snížit dávkování nebo prodloužit intervaly mezi užíváním. Po vysazení léku se symptomy za určitých okolností pomalu vytratí. Pokud průjem nebo zvracení přetrvávají, musí být pacient hospitalizován.

Zbarvení kůže

Lékař by si měl uvědomit, že změna barvy kůže způsobená klofazimem může vést k depresi (byly hlášeny ojedinělé případy deprese se sebevraždou). Předem musí být pacienti informováni, že Lamprene může způsobovat zbarvení spojivek, slz, potu, sputa, moči, stolice, nosního hlenu, spermatu a mateřského mléka, stejně jako že může dojít k načervenalému až hnědočernému zbarvení pokožky. Pacienti by měli být upozorněni, že ačkoliv je zbarvení kůže reverzibilní, může jeho vymizení trvat měsíce nebo roky po ukončení léčby Lamprene.

Torsades de pointes a prodloužení QT

U pacientů, kteří dostávali klofazimin ve vyšších než běžně doporučených dávkách nebo v kombinaci s léky prodlužujícími QT, byly pozorovány případy torsades de pointes s prodloužením QT. Proto je při léčbě těchto pacientů nutná opatrnost (viz „Interakce“). Pacientům užívajícím klofazimin v dávkách vyšších, než je obvykle doporučeno, nebo v kombinaci s léky prodlužujícími QT interval by se mělo pravidelně kontrolovat EKG k včasné detekci prodloužení QT intervalu a srdečních arytmií.

Blokování substrátů CYP3A

Jelikož se klofazimin považuje za střední až silný inhibitor substrátů CYP3A (CYP3A4 a CYP3A5), je třeba při předepisování současného užívání klofaziminu a léků, metabolizovaných CYP3A jednat velmi opatrně (viz „Interakce“).

Sodná sůl etylparabenu (E 215) a sodná sůl propylparabenu, obsažené v kapslích mohou vyvolat alergické reakce, i opožděné.

Interakce

Dapson

Lamprene prokazatelně nemá významný vliv na farmakokinetiku dapsonu, ačkoli bylo u některých pacientů přechodně zvýšeno vylučování dapsonu močí. Nepotvrdilo se, že dapson může snižovat protizánětlivé účinky Lamprene. I když se při současné léčbě dapsonem a Lamprene vyskytnou zánětlivé reakce spojené s leprou, je vhodné pokračovat v léčbě oběma léky.

Rifampicin

Rifampicin a klofazimin: Klofazimin snižuje absorpci rifampicinu u pacientů s leprou, zvyšuje se čas do dosažení požadované maximální koncentrace v séru a prodlužuje se poločas eliminace. Celková plocha pod křivkou plazmatické koncentrace (AUC) rifampicinu nebyla ovlivněna, takže je nepravděpodobné, že by tato interakce byla klinicky relevantní.

Isoniazid

Pokud byly současně podávány vysoké dávky klofaziminu (300 mg denně) a isoniazidu (300 mg denně), byly pozorovány zvýšené koncentrace klofaziminu v plazmě a moči. Naproti tomu v kůži byly naměřeny nižší koncentrace.

Interakce s léky prodlužujícími QT

U pacientů užívajících klofazimin v kombinaci s léky prodlužujícími QT byly pozorovány případy torsades de pointes s prodloužením QT. Při podávání klofaziminu spolu s jinými léky (např. Bedaquilin, fluorchinolony) se známým potenciálem k prodloužení intervalu QT je proto nutná opatrnost (viz „Upozornění a bezpečnostní opatření“).

Účinky klofaziminu na substráty CYP3A (CYP3A4 a CYP3A5):

Nebyly provedeny žádné klinické studie týkající se interakce léčiva se substráty CYP3A (CYP3A4 a CYP3A5).

Klofazimin inhibuje enzym CYP3A in vitro. S ohledem na výsledky modelů PBPK se klofazimin považuje za střední až silný inhibitor CYP3A. Při současném podávání klofaziminu a substrátů CYP3A (např. simeprevir, tipranavir, delamanid, lercanidipin, simvastatin, lovastatin) se proto doporučuje opatrnost. Je třeba sledovat výskyt nežádoucích účinků, spojených s vyšší expozicí těmto lékům.

Účinky ostatních léků na klofazimin

Nebyly provedeny žádné speciální interakční studie, které by zkoumaly účinek jiných léků na klofazimin.

Ve studii se zdravými dobrovolníky, zaměřené na kombinační schémata s klofaziminem, cykloserinem, ethionamidem, kyselinou para-aminosalicylovou a pyridoxinem, byly hodnoty klofaziminu C_{max} a T_{max} podobné jako hodnoty v ostatních studiích, při nichž byl klofazimin podáván samostatně. To ukazuje na to, že tyto léky nemají žádný velký vliv na farmakokinetiku klofaziminu.

U pacientů s plicní TBC, u nichž byl podáván klofazimin samostatně a v kombinaci s bedachilinem, pyrazinamidem a pretomanidem, byly hodnoty C_{max} a AUC mezi skupinami podobné, což ukazuje, že tyto léky nemají významný vliv na farmakokinetiku klofaziminu.

Těhotenství, kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly nežádoucí účinky na plod a u lidí neexistují žádné kontrolované studie.

Obecně se věří, že přínosy trojkombinace s Lamprene při léčbě lepry během těhotenství převažují nad možnými riziky, a jelikož těhotenství vede k exacerbaci stávající lepry, doporučuje WHO pokračovat v kombinované léčbě MDT i v těhotenství.

Zkušenosti s Lamprene v těhotenství jsou omezené. Klofazimin prochází placentární bariérou a u novorozenců bylo pozorováno zbarvení kůže.

Studie na zvířatech neprokázaly teratogenitu, ale byly zjištěny nežádoucí účinky na plod (viz „Preklinické údaje“).

Kojení

Výhody léčby trojkombinací u kojících matek jasně převažují nad riziky, a proto WHO doporučuje pokračovat v léčbě i během kojení.

Klofazimin přechází do mateřského mléka a může změnit barvu kůže kojence.

Fertilita

Výzkum přinesl určité důkazy o zhoršení plodnosti u samic potkanů, kterým byl podáván klofazimin v dávce 50 mg / kg / den (viz „Preklinické údaje“).

Účinky na řídičské schopnosti a obsluhu strojů

Při léčbě přípravkem Lamprene byly hlášeny závratě, snížená ostrost zraku, nevolnost, únava a bolest hlavy. Pacienti trpící těmito nežádoucími účinky by neměli řídit ani obsluhovat stroje.

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd systémových orgánů MedDRA. V každé třídě systémových orgánů jsou uvedeny nežádoucí účinky podle jejich četnosti, přičemž nejběžnější jsou první. Dále je pro každý nežádoucí účinek uvedena kategorie frekvence podle CIOMS III: „Velmi časté“ ($\geq 1/10$), „časté“ ($\geq 1/100 < 1/10$), „občasné“ ($\geq 1/1'000 < 1/100$), „vzácné“ ($\geq 1/10'000 < 1/1000$), „velmi vzácné“ ($< 1/10'000$); jsou zahrnuty i jednotlivé případy.

Poruchy krve a onemocnění lymfatického systému

Velmi vzácné: lymfadenopatie, infarkt sleziny, anémie.

Psychiatrická onemocnění

Velmi vzácné: deprese po zbarvení pokožky.

Onemocnění nervového systému

Občasné: bolesti hlavy, neuralgie, poruchy chuti, ospalost, otupělost, závratě.

Oční choroby

Velmi časté: zbarvené spojivky, pigmentace rohovky, změna barvy slz.

Časté: snížená zraková ostrost, suché oči, podráždění očí.

Občasné: makulopatie, usazeniny na rohovce.

Onemocnění dýchacích cest, dutiny hrudní a mediastina

Velmi časté: zbarvené sputum.

Onemocnění gastrointestinálního traktu

Velmi časté: nevolnost, zvracení, bolesti břicha, průjem, břišní příznaky (40-50 % pacientů), změna barvy stolice.

Občasné: eozinofilní gastroenteritida, snížená chuť k jídlu.

Velmi vzácné: střevní obstrukce, gastrointestinální krvácení, bolesti břicha, bolesti v horní části břicha, zácpa.

Onemocnění jater a žlučníku

Velmi vzácné: hepatitida, žloutenka, hepatobiliární onemocnění, hepatomegalie.

Onemocnění kůže a podkožní tkáně

Velmi časté: změna barvy kůže, změna barvy vlasů (u 75–100 % pacientů), změna barvy potu, ichtyóza, suchá kůže (8-28 %).

Časté: vyrážka, svědění.

Občasné: fotosenzitivní reakce, akneiformní dermatitida.

Velmi vzácné: exfoliativní dermatitida.

Onemocnění pohybového ústrojí, pojivové tkáně a kostí

Občasné: bolesti kostí.

Onemocnění ledvin a močových cest

Velmi časté: chromaturie.

Celková onemocnění

Občasné: únava.

Vzácné: pyrexie.

Vyšetření

Občasné: zvýšená hladina cukru v krvi, eozinofilie.

Vzácné: zvýšení albuminu, zvýšení bilirubinu v krvi a zvýšení aspartátaminotransferázy; hypokalémie.

Popis vybraných vedlejších účinků

Byly hlášeny případy deprese způsobené změnou barvy kůže a ojedinělé případy sebevražd souvisejících s užíváním léku. Načervenalé až hnědo-černé zabarvení kůže a leprové léze, zejména v oblastech vystavených světlu u pacientů se světlou pletí, a změny barvy vlasů jsou reverzibilní, ale může trvat měsíce nebo roky od ukončení léčby, než vymizí. Pigmentace rohovky (subepiteliální nahnědlé pigmentované pruhy v rohovce) je způsobena usazeninami krystalů, které jsou po vysazení Lamprene reverzibilní. Některé z nežádoucích účinků klofaziminu souvisejí hlavně s jeho absorpcí do tkání a orgánů (viz „Upozornění a bezpečnostní opatření“).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po schválení léčebného přípravku je nesmírně důležité.

Umožňuje nepřetržité sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nové nebo závažné nežádoucí účinky prostřednictvím online portálu EIViS (Electronic Vigilance System). Příslušné informace naleznete na www.swissmedic.ch.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

Předávkování

Viz část „Torsades de pointes a prodloužení QT“ v sekci „Upozornění a bezpečnostní opatření“.

Neexistují žádné specifické údaje týkající se léčení předávkování klofamizinem. Všechny příznaky, které se vyskytnou, se léčí symptomaticky.

Vlastnosti/účinky

Kód ATC

Mechanismus působení

Lamprene pravděpodobně působí proti plísním prostřednictvím několika mechanismů. Předpokládá se, že mechanismus působení související s antimikrobiální aktivitou klofamizinu spočívá v jeho

aktivitě proti membránám, včetně systému bakteriálního dýchacího řetězce a iontových transportérů. Klofazimin má také protizánětlivý účinek, který může podporovat účinnost Lamprene při reakcích erythema nodosum leprosum (ENL).

Studie in vitro prokázaly, že protizánětlivé aktivity klofaziminu je primárně dosaženo inhibicí aktivace a proliferace T lymfocytů.

Farmakodynamika

Lepra

Hlavní funkcí složky dapson-klofazimin v kombinovaném režimu v léčbě MB lepry je zajistit eliminaci spontánně vznikajících mutantů rezistentních na rifampicin (odhaduje se na $\leq 10^4$ mykobakterií u neléčených pacientů s lepromatózní leprou). Denní léčba dapsonem a klofazimínem ničí > 99,999 % životaschopných mykobaktérií lepry již po 3 měsících. To ukazuje, že všechny spontánně se vyskytující mutanty rezistentní na rifampicin lze pravděpodobně eliminovat během 6 měsíců dapson-klofaziminovou složkou trojkombinace. Klofazimin má bakteriostatický a slabě baktericidní účinek na *Mycobacterium leprae* (Hansenův bacil) u lidí. Přesný mechanismus účinku proti mykobakteriím dosud nebyl objasněn. Zdá se, že klofazimin se přednostně váže na DNA mykobakterií a inhibuje jejich replikaci a růst.

Minimální koncentrace klofaziminu v tkáni myši, nezbytná k inhibici *M. leprae* se odhaduje na 0,1 a 1 $\mu\text{g/g}$; nerovnoměrné rozdělení v tkáni vylučuje přesnější odhad.

U pacientů s lepromatózní leprou je celkový antibakteriální účinek Lamprene srovnatelný s dapsonem. Antimikrobiální účinek Lamprene však nastupuje pomalu a je prokazatelný až po asi 50 dnech léčby.

Neexistuje křížová rezistence dapsonu s rifampicinem, pravděpodobně proto, že klofazimin má odlišný mechanismus účinku. Dosud byly podány pouze ojedinělé zprávy o rezistenci *M. leprae* na klofazimin.

Protože se *M. leprae* nemnoží na umělém kultivačním médiu, nelze použít obvyklé zkušební metody. Používá se hlavně test *in vivo*, při kterém se do myši tlapy vstříkne *M. leprae* odebrané pacientům s leprou.

Farmakodynamika

Klinická účinnost

Farmakokinetika

Absorpce

Klofazimin se vstřebává relativně pomalu. Biologická dostupnost klofaziminu z mikronizované suspenze na bázi oleje a vosku (jako u kapslí Lamprene) je po dávce 100 mg až 70% a se zvyšující se dávkou klesá. Doba k dosažení maximální plazmatické koncentrace (střední čas) klofaziminu se snížila z 12 na 8 hodin s nasyceným žaludkem ve srovnání s prázdným žaludkem. Podávání léčiva

spolu s jídlem zvyšuje biologickou dostupnost, měřeno na základě plochy koncentrace pod křivkou, přibližně o 60 % a za určitých okolností vede ke zrychlení rychlosti resorpce. Po podání jedné perorální dávky 200 mg klofaziminu se snídaní byly u zdravých dobrovolníků naměřeny průměrné (\pm SD) maximální plazmatické koncentrace 0,41 (\pm 0,14) mcg/ml; (861 (\pm 289) pmol/g). Pokud byl klofazimin užíván nalačno, byla maximální plazmatická koncentrace přibližně o 20 % nižší.

Po opakovaném podávání klofaziminu v denních dávkách 50 a 100 mg byly u pacientů s leprou měřeny průměrné (\pm SD) ranní minimální koncentrace 0,27 a 0,43 μ g/ml; (580 a 910 pmol/g) po 42 po sobě následujících dnech, během této doby ještě nebylo dosaženo ustálených koncentrací.

Odhadovaná doba k dosažení rovnovážných plazmatických koncentrací u pacientů s leprou po denní dávce 50 mg dosáhla 70 dní.

Distribuce

Klofazimin je vysoce lipofilní a hromadí se hlavně v tukové tkáni a v makrofázích retikuloendoteliálního systému. Po dlouhodobé léčbě byl klofazimin nalezen v následujících orgánech, tkáních a tělesných tekutinách: v podkožním tuku, v mezenterických lymfatických uzlinách, ve žluči, žlučníku, nadledvinách, slezině, tenkém střevě, játrech, svalové tkáni, kostech a kůži. Klofazimin zřejmě neprochází intaktní hematoencefalickou bariérou.

Klofazimin prochází bariérou placentární a u novorozence bylo pozorováno zbarvení kůže.

Klofazimin může změnit barvu mateřského mléka a kojení tak může vést ke zbarvení pokožky kojenců.

Klofazimin se váže na sérové alfa a beta lipoproteiny (hlavně beta lipoproteiny) a vazba byla nasycena při koncentracích přibližně 10 μ g/ml (21141 pmol/g). Vazba na gama globulin a albumin je zanedbatelná.

Metabolismus

Informace o metabolismu klofaziminu jsou omezené. V moči byly detekovány tři metabolity, z nichž dva jsou glukuronidy.

Eliminace

Klofazimin je pomalu eliminován z plazmy. U zdravých dobrovolníků byl po podání jedné dávky o 200 mg průměrný eliminační poločas původní látky 10,6 (\pm 4,0) dnů. Eliminační poločas po opakovaném podání 50 mg a 100 mg / den u pacientů s leprou byl podle koncentrační křivky odhadnut na asi 25 dní.

Nezměněný klofazimin se vylučuje hlavně žlučí do stolice. V průměru zde bylo nalezeno během 3 dnů 35 % podané dávky. V podobě nezměněného klofaziminu bylo po 24 hodinách v moči zjištěno maximálně 0,4 % podané dávky. Metabolity v moči tvoří přibližně 0,6 % denní dávky.

Kinetika u speciálních skupin pacientů

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu věku nebo existujících poruch jater nebo ledvin na farmakokinetiku klofaziminu.

Preklinické údaje

U zvířat nebyly s klofaziminem provedeny žádné studie kancerogeneze. V Amesově testu nebyly zjištěny žádné mutagenní aktivity, ale existují určité důkazy o klastogenním potenciálu u myší. U potomků hlodavců a králíků, kterým byl během březosti podáván klofazimin v perorálních dávkách až 50 mg / kg, nebo 15 mg/kg/den, nebyl žádný teratogenní účinek pozorován. U myší se při dávce 50 mg / kg / den vyskytly známky fetotoxicity (např. zpoždění fetální osifikace lebky, potraty, mrtvě narození potomci).

Ve studii na samicích potkanů, kterým byl podáván klofazimin v dávce 50 mg / kg / den (po 9 týdnů před krytím až do odstavení) byla prokázána porucha plodnosti; počet potomků byl snížen a byl nižší podíl implantací. Nižší dávky (5 mg a 25 mg / kg / den) tyto účinky nevyvolávaly.

Ostatní upozornění

Trvanlivost

Lék se smí užívat pouze do data označeného na obalu pomocí zkratky „EXP“.

Zvláštní pokyny pro skladování

Lamprene by měl být chráněn před vlhkostí a teplotami přesahujícími 25 °C, měl by se skladovat mimo dosah dětí.

Číslo schválení

34914 (Swissmedic)

Balení

Export

Vlastník schválení

Novartis Pharma Schweiz AG Risch; Domizil: 6343 Rotkreuz

Stav informací

Říjen 2019