

**Tento dokument je příbalovou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Příbalová informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.**

## Regulační záležitosti

### **LAMPRENE<sup>®</sup>** (Klofazimin)

měkké tobolky, 50 nebo 100 mg

## **Mezinárodní příbalová informace (IPL)**

Autor IPL:	Sowjanya Chitturi
Autor/autoři CDS:	Rajitha Boru
Schválení GLC:	7. dubna 2020
Datum účinnosti:	25. května 2020
Sledovací číslo změny bezpečnostní značky (SLC):	NEUVEDENO
Stav dokumentu:	Finální
Počet stran:	12

Vlastnictví společnosti Novartis  
Důvěrné  
Nesmí se používat, sdělovat, zveřejňovat ani jinak zpřístupňovat  
bez souhlasu společnosti Novartis.

## LAMPRENE®

Léčiva k léčbě lepry.

## POPIS A SLOŽENÍ

### Léková forma

Měkké tobolky

### Léčivá látka

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

### Pomocné látky

#### Tobolka:

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

#### Obal tobolky:

Ethylparahydroxybenzoát sodný; propylparahydroxybenzoát sodný; ethylvanilin; želatina; 85% glycerol; černý oxid železitý (E172); červený oxid železitý (E172); p-methoxyacetofenon

Složení léčivých přípravků se může v jednotlivých zemích lišit.

## INDIKACE

Přípravek Lamprene®, používaný pouze v kombinaci s rifampicinem a dapsonem, je indikován 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 recidivy dříve léčené MB lepry
- pro případy erythema nodosum leprosum(ENL)

K zabránění vzniku rezistentních kmenů *Mycobacterium leprae* je nezbytná kombinovaná léčba (MDT).

## DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ

### Multibacilární lepra:

Lamprene se při léčbě multibacilární lepry podává pouze jako součást kombinované léčby v kombinaci s dapsonem a rifampicinem. K zabránění vzniku rezistentních kmenů *Mycobacterium leprae* je nezbytná kombinovaná léčba (MDT).

**Dávkovací schéma MDT je uvedeno v následující tabulce. Tabulka-1**  
**Dávkování MDT**

	<b>Dapson</b>	<b>Rifampicin</b>	<b>Lamprene (klofazimin)</b>
Dospělí a dospívající (od 15 let)	1. až 28. den 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 2. až 28. den 50 mg jednou denně v rámci samoléčby
Děti (10 až 14 let)	1. až 28. den 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 2. až 28. den 50 mg každý druhý den (tj. 3., 5., 7., ...) v rámci samoléčby

Tato trojkombinace by měla být podávána po dobu 12 měsíců (tj. \*12 po sobě jdoucích 28denních léčebných cyklů). U pacientů s MB, u nichž se objeví známky recidivy, může být nutné podávat tuto trojkombinaci dalších 12 měsíců.

**Děti do 10 let:** Dávka by měla být upravena podle tělesné hmotnosti: 1 až 2 mg/kg klofaziminu + 10 až 20 mg/kg rifampicinu + 1 až 2 mg/kg dapsonu. Příklad: Lamprene (klofazimin) 100 mg jednou měsíčně pod dohledem + 50 mg dvakrát týdně v rámci samoléčby + rifampicin 300 mg jednou měsíčně pod dohledem + dapson 25 mg jednou denně v rámci samoléčby.

Léčba dětí mladších 10 let je možná pouze v případě, že jsou na trhu dostupné tablety dapsonu v dávce 25 mg.

**Pacienti s erythema nodosum leprosum (ENL)**

Dospělí a děti: Pokud se u pacienta rozvine ENL, měla by léčba rifampicinem a dapsonem pokračovat jako dosud a dávka klofaziminu by měla být zvýšena na 200–300 mg denně a podávána pod lékařským dohledem. Tyto vysoké denní dávky by neměly být podávány déle než 3 měsíce (viz část VAROVÁNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ). Dávka klofaziminu by měla být postupně snižována, nejprve na 100 mg dvakrát denně po dobu 12 týdnů a poté na 100mg jednou denně po dobu dalších 12 až 24 týdnů.

**Dávkování u specifických skupin**

**Pacienti se souběžnou infekcí HIV:**

Informace od HIV pozitivních a imunitně oslabených pacientů ukazují, že reakce na klofazimin, včetně reakcí na léčbu lepry, se nemění a že u těchto pacientů není nutná úprava dávkování.

### **Poškození ledvin**

Pro pacienty s poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné údaje. Klofazimin lze použít u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin. Při podávání klofaziminu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin je však třeba dbát zvýšené opatrnosti.

**Porucha funkce jater** Pro pacienty s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje. Klofazimin by neměl být podáván pacientům s poruchou funkce jater, pokud přínos jasně nepřevažuje nad rizikem (viz část KLINICKÁ FARMAKOLOGIE).

### **Způsob podání**

Lamprene by se měl užívat s jídlem nebo se sklenicí mléka, aby se zajistila maximální absorpce.

## **KONTRAINDIKACE**

Známá přecitlivělost na klofazimin nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku Lamprene.

## **VAROVÁNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ**

### **Dodržování léčby ze strany pacientů**

Lamprene by se nikdy neměl při léčbě lepry používat jako monoterapie. Klofazimin se musí používat v kombinaci s jinými léčivými přípravky podle dávkovacího schématu popsaného v části DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ.

Aby se zabránilo vzniku lékové rezistence, je nutná kombinovaná léčba více léčiv. Pacienti by měli být informováni o důležitosti dodržování předepsaného léčebného režimu, aby se předešlo lékové rezistenci. Nepravidelné podávání léčivých přípravků a špatná adherence mohou vést k opožděnému a neúplnému vyléčení, čímž se pacient stává zdrojem nákazy.

Špatná adherence může v konečném důsledku vést ke vzniku postižení a deformit. Kdykoli je to možné, je třeba usilovat o to, aby se pacientům, kteří léčebné pokyny nedodrží, dostalo odpovídajícího posouzení, zdravotní výchovy a léčby pod dohledem.

Pacienti by měli být proškoleni v rozpoznávání příznaků reakcí a recidiv po ukončení léčby a měli by být upozorněni na důležitost okamžitého hlášení prvních projevů těchto příznaků příslušným zdravotnickým střediskům.

### **Leprózní reakce**

WHO obecně doporučuje nepřerušovat kombinovanou léčbu (MDT) během leprózních reakcí. Dávkování přípravku Lamprene u pacientů, u nichž se objeví reakce ENL (erythema nodosum leprosum), je uvedeno v části DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ. Některé údaje naznačují trend ke snížení četnosti a závažnosti ENL u pacientů s MB leprou léčených kombinovanou léčbou. Tento trend lze přičíst protizánětlivým vlastnostem klofaziminu. Nicméně dočasný, nevysvětlitelný nárůst hlášení reverzních reakcí byl pozorován také u pacientů s MB leprou, obvykle během prvního roku kombinované léčby. Leprózní reakce obvykle uspokojivě reagují na standardní protizánětlivou léčbu (prednisolon).

## **Akumulace klofaziminu**

Ukládání velkého množství klofaziminu ve střevní sliznici způsobuje podráždění, které vede ke gastrointestinálním poruchám (např. bolesti břicha [někdy intermitentní], nevolnost, zvracení a průjem) obvykle s mírnými, ale někdy i se závažnějšími klinickými projevy. Klofazimin je v těle distribuován heterogenně a je pomalu eliminován, hromadí se hlavně v tukové tkáni, retikuloendotelovém systému (makrofágy, histiocyty a slezina) a v kůži. Nežádoucí reakce na klofazimin jsou spojeny především s jeho vstřebáváním tkáněmi a orgány. Z tohoto důvodu je třeba vyhnout se dlouhodobému užívání vysokých dávek. Denní dávky klofaziminu vyšší než 100 mg by měly být podávány po co nejkratší dobu (ne déle než 3 měsíce) a pouze pod přísným lékařským dohledem, viz část DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ pro indikaci ENL). Při dlouhodobém podávání vysokých dávek se klofazimin může ve formě krystalů hromadit v různých orgánech, tělesných tekutinách a tkáních. Z vnitřních orgánů se nejvíce léků ukládá v jejunu, těsně následovaném slezinou. Pokud se krystaly ukládají v lymfatických uzlinách mezenteria a/nebo histiocytech v lamina propria jejunální sliznice, což může vést ke střevní obstrukci. V důsledku gastrointestinálních nežádoucích účinků byla hlášena úmrtí. Pokud se během léčby objeví gastrointestinální příznaky, je třeba snížit dávkování nebo prodloužit interval mezi jednotlivými dávkami. Po vysazení léčiva mohou příznaky pomalu ustupovat.

V případě přetrvávajícího průjmu nebo zvracení by měl pacient být hospitalizován.

## **Změna barvy kůže**

Lékaři by si měli být vědomi, že změna barvy kůže v důsledku užívání klofaziminu může vést k depresi (byly hlášeny ojedinělé případy deprese se sebevraždou). Pacienty je třeba upozornit, že přípravek Lamprene může způsobit změnu barvy spojivek, slzné tekutiny, potu, sputa, moči, stolice, nosního sekretu, spermatu a mateřského mléka a červené až hnědočerné zbarvení kůže. Pacienty je třeba upozornit, že změna barvy kůže, ačkoli je reverzibilní, může po ukončení léčby přípravkem Lamprene vymizet až za několik měsíců nebo let.

## **Polymorfní komorová tachykardie torsades de pointes a prodloužení QT intervalu**

U pacientů užívajících klofazimin v dávkách vyšších, než jsou obvykle doporučované, nebo v kombinaci s léky prodlužujícími QT interval, byly hlášeny případy Torsades de Pointes s prodloužením QT intervalu, a proto je při léčbě těchto pacientů nutná opatrnost (viz část INTERAKCE). U pacientů, kteří dostávají klofazimin v dávkách vyšších, než jsou obvykle doporučené, nebo v kombinaci s léky prodlužujícími QT interval, by mělo být pravidelně prováděno EKG ke sledování prodloužení QT intervalu a poruch srdečního rytmu.

## **Interakce**

Jelikož se předpokládá, že klofazimin je středně silným až silným inhibitorem enzymatické aktivity CYP3A (CYP3A4 a CYP3A5), je třeba dbát opatrnosti při současném podávání klofaziminu s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A (viz část INTERAKCE).

## Řízení a obsluha strojů

Při léčbě přípravkem Lamprene byly hlášeny závratě, snížení zrakové ostrosti, nevolnost, únava a bolest hlavy. Pacienti, u kterých se tyto nežádoucí reakce vyskytnou, by neměli řídit motorová vozidla ani obsluhovat stroje.

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

### Tabulkový souhrn nežádoucích účinků léčivého přípravku

Nežádoucí účinky léčiva ([tabulka 2](#)) jsou uvedeny podle tříd systémových orgánů v MedDRA. V rámci každé třídy systémových orgánů jsou nežádoucí účinky léků seřazeny podle četnosti, přičemž na prvním místě jsou nejčastější reakce. Kromě toho je u každého nežádoucího účinku uvedena také odpovídající kategorie četnosti 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 ojedinělých hlášení.

### Tabulka-2 Souhrn nežádoucích účinků

<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Velmi vzácné:	Lymfadenopatie, infarkt sleziny, anémie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Velmi vzácné:	Deprese
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Méně časté:	Bolesti hlavy
Velmi vzácné:	Závratě
<b>Poruchy zraku</b>	
Velmi časté:	Změna barvy spojivek, pigmentace rohovky, změna barvy slz
Časté:	Snížená zraková ostrost, suché oko, podráždění očí
Méně časté:	Makulopatie, ložiska na rohovce
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Velmi časté:	Změna barvy sputa
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté:	Nevolnost, zvracení, bolesti břicha, průjem, změna barvy stolice
Méně časté:	Eozinofilní gastroenteritida, snížená chuť k jídlu
Velmi vzácné:	Střevní obstrukce, krvácení do zažívacího traktu, břišní diskomfort, bolest břicha v horní části, zácpa
<b>Hepatobiliární poruchy</b>	
Velmi vzácné:	Hepatitida, zvýšený bilirubin v krvi, žloutenka, zvýšená aspartátaminotransferáza
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Velmi časté:	Změna barvy potu, změna barvy kůže, změna barvy vlasů, ichtyóza, suchá kůže
Časté:	Vyrážka, pruritus
Méně časté:	Reakce z přecitlivělosti na světlo, akneiformní dermatitida
Velmi vzácné:	Exfoliativní dermatitida
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Velmi časté:	Chromaturie
<b>Obecné poruchy a reakce v místě aplikace</b>	

Méně časté:	Únava
Velmi vzácné:	Pyrexie
<b>Vyšetření</b>	
Časté:	Úbytek hmotnosti
Méně časté:	Zvýšená hladina cukru v krvi

Poznámka: Byly hlášeny případy deprese způsobené změnou barvy kůže a ojedinělé případy sebevražd v souvislosti s užíváním léčiva. Červenavé až hnědočerné zbarvení kůže a leprózní léze, zejména u pacientů se světlou pletí v místech vystavených světlu, a změna barvy vlasů jsou reverzibilní, i když v případě kůže může trvat několik měsíců nebo let, než změna barvy po ukončení léčby zmizí. Pigmentace rohovky (subepiteliální hnědé pigmentové linie rohovky) je způsobena usazeninami krystalů. Po vysazení přípravku Lamprene je reverzibilní. Některé z nežádoucích účinků klofaziminu jsou spojeny především s jeho vstřebáváním tkáněmi a orgány (viz část VAROVÁNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ).

## INTERAKCE

### Dapson

Přípravek Lamprene zřejmě nemá žádný významný vliv na farmakokinetiku dapsonu, i když u několika pacientů došlo k přechodnému zvýšení vylučování dapsonu močí. Omezené údaje naznačující, že dapson inhibuje protizánětlivé působení přípravku Lamprene, nebyly potvrzeny. Pokud se u pacientů léčených dapsonem a přípravkem Lamprene objeví zánětlivé reakce spojené s leprou, je přesto vhodné pokračovat v léčbě oběma léčivy.

### Rifampicin

Klofazimin prodlužuje absorpci rifampicinu u pacientů s leprou tím, že prodlužuje dobu potřebnou k dosažení maximální koncentrace v séru a prodlužuje eliminační poločas. Celková expozice (AUC) rifampicinu nebyla ovlivněna, takže tato interakce pravděpodobně není klinicky relevantní.

### Isoniazid

U pacientů, kteří dostávali vysoké dávky klofaziminu (300 mg denně) a isoniazidu (300 mg denně), byly zjištěny zvýšené koncentrace klofaziminu v plazmě a moči, ačkoli kožní koncentrace byly nižší.

### Interakce s léky prodlužujícími QT interval

U pacientů užívajících klofazimin v kombinaci s léky prodlužujícími QT interval byly hlášeny případy Torsades de Pointes s prodloužením QT intervalu. Opatrnost se doporučuje při podávání klofaziminu s jinými léčivými přípravky (např.: bedaquilin, fluorchinolony) se známým potenciálem prodlužovat QT interval (viz část VAROVÁNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ).

## Účinky klofaziminu na substráty CYP3A (CYP3A4 a CYP3A5):

Nebyly provedeny žádné klinické studie lékových interakcí se substráty CYP3A.

Klofazimin inhibuje enzym CYP3A *in vitro*. Na základě výsledků modelování PBPK se předpokládá, že klofazimin je středně silný až silný inhibitor CYP3A. Proto je třeba dbát opatrnosti při současném podávání klofaziminu a substrátů CYP3A (např.: simeprevir, tipranavir, delamanid, lerkanidipin, simvastatin, lovastatin).

## Účinky jiných léků na klofazimin:

Ve studii na zdravých dobrovolnících s kombinovaným režimem zahrnujícím klofazimin, cykloserin, ethionamid, kyselinu paraaminosalicylovou a pyridoxin byly hodnoty klofaziminu  $C_{max}$  a  $T_{max}$  podobné hodnotám uvedeným v jiných studiích, kde byl klofazimin podáván samostatně, což naznačuje, že tyto léky nemají na farmakokinetiku klofaziminu významný vliv.

## TĚHOTENSTVÍ, LAKTACE, FERTILITA

### Těhotenství

#### Shrnutí rizik

Obecně se má za to, že přínosy kombinované léčby (včetně přípravku Lamprene) při léčbě lepry během těhotenství převažují nad možným rizikem, a protože se lepra během těhotenství zhoršuje, WHO doporučuje, aby se v kombinované léčbě během těhotenství pokračovalo.

Zkušenosti s přípravkem Lamprene v těhotenství jsou omezené. Klofazimin prostupuje placentou a u novorozenců byly pozorovány změny barvy kůže.

Studie na zvířatech neprokázaly teratogenitu, ale při vysokých dávkách byly zaznamenány nežádoucí účinky na plod.

#### Údaje ze studií na zvířatech

U potomků hlodavců a králíků, kterým byl během březosti podáván klofazimin v perorálních dávkách do 50 mg/kg/den a 15 mg/kg/den (což odpovídá přibližně 1,6násobku (potkan) a 1,0násobku (králík) maximální doporučené denní dávky pro člověka [MRHD] 300 mg pro MDT lepry (na základě srovnání 60 kg lidské tělesné hmotnosti a plochy povrchu těla), nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. U myši se objevily známky fetotoxicity (např. zpomalení osifikace lebky plodu, zvýšený výskyt potratů a mrtvě narozených potomků a zhoršené přežívání potomků) při dávkách  $\geq 25$  mg/kg/den (což odpovídá  $\geq 0,4$ násobku MRHD 300 mg/den pro MDT lepry (na základě srovnání 60 kg lidské tělesné hmotnosti a plochy povrchu těla).

#### Údaje ze studií na lidech

Neexistují žádné studie o užívání přípravku Lamprene těhotnými ženami. V literatuře je uvedeno jen několik případů užívání klofaziminu během těhotenství. Z těchto zpráv vyplývá, že kůže dětí narozených ženám, které během těhotenství dostávaly Lamprene, byla po narození



pigmentovaná [22,26]. Lamprene by se měl během těhotenství používat pouze tehdy, pokud očekávaný přínos ospravedlňuje riziko pro plod.

## Laktace

Přínosy kombinované léčby u kojících matek jednoznačně převažují nad riziky, proto WHO doporučuje, aby léčba pokračovala i během kojení.

Klofazimin přechází do mateřského mléka a u kojence může dojít ke změně barvy kůže.

Vývojové a zdravotní přínosy kojení by měly být zváženy spolu s klinickou potřebou matky užívat přípravek Lamprene a případnými nežádoucími účinky přípravku Lamprene na kojené dítě.

## Fertilita

### Neplodnost

V jedné studii se objevily určité důkazy o zhoršené plodnosti u samic potkanů, které dostávaly klofazimin v dávce 50 mg/kg/den (od 9 týdnů před pářením do odstavu); počet potomků se snížil a byl zaznamenán nižší podíl implantací. Nižší dávky (5 a 25 mg/kg/den) takové účinky neměly. Nejsou k dispozici žádné neklinické údaje o plodnosti mužů.

## Předávkování

Viz podkapitola Polymorfní komorová tachykardie torsades de pointes a prodloužení QT intervalu v části VAROVÁNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ.

O předávkování přípravkem Lamprene během léčby nejsou k dispozici žádné konkrétní údaje. V případě akutního předávkování lze podle potřeby zahájit symptomatickou léčbu.

## KLINICKÁ FARMAKOLOGIE

### Mechanismus účinku (MOA)

Předpokládá se, že přípravek Lamprene působí proti mykobakteriím více mechanismy.

Primární mechanismus účinku antimikrobiální aktivity klofaziminu lze předpokládat prostřednictvím jeho membránového působení, včetně bakteriálního dýchacího řetězce a iontových transportérů. Intracelulární oxidačně-redukční cyklus, zahrnující oxidaci redukovaného klofaziminu, vede k tvorbě antimikrobiálních reaktivních forem kyslíku (ROS), superoxidu a peroxidu vodíku (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

Za druhé, interakce klofaziminu s membránovými fosfolipidy vede ke vzniku antimikrobiálních lysofosfolipidů, které podporují poruchy membrány, což vede k interferenci vstřebávání K<sup>+</sup>. Oba mechanismy vedou k narušení buněčného energetického metabolismu narušením produkce ATP.

Třetí předpokládaný mechanismus účinku spočívá v přednostní vazbě na mykobakteriální deoxyribonukleovou kyselinu (DNA) se zvláštní afinitou ke guaninovým bázím a v inhibici replikace a růstu mykobakterií.

Klofazimin vykazuje také protizánětlivý účinek, který může přispívat k účinnosti Lamprene při kontrole ENL reakcí.

Protizánětlivá aktivita klofaziminu spočívá především v inhibici aktivace a proliferace T lymfocytů. Klofazimin může nepřímo zasahovat do proliferace T buněk tím, že podporuje uvolňování ROS a prostaglandinů (PG) řady E, zejména PGE2 z neutrofilů a monocytů.

### **Farmakodynamické vlastnosti (PD)**

Hlavním úkolem dapson-klofaziminové složky režimu kombinované léčby MB lepry je zajistit eliminaci spontánně se vyskytujících mutantů rezistentních na rifampicin (odhaduje se, že u neléčeného pacienta s leprou je méně nebo rovno  $10^4$  organismů). Denní léčba samotným dapson-klofaziminem po dobu 3 měsíců usmrtila více než 99,999 % životaschopných *Mycobacterium leprae*, což naznačuje, že všechny spontánně se vyskytující mutanty rezistentní na rifampicin budou pravděpodobně eliminovány během 3 až 6 měsíců léčby dapson-klofaziminovou složkou režimu kombinované léčby.

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

Minimální inhibiční koncentrace klofaziminu pro *M. leprae* v myší tkáni byla odhadnuta na 0,1 až 1 mikrogram na gram; nerovnoměrná tkáňová distribuce znemožňuje přesnější odhad. U pacientů s lepromatózní leprou je celkový antibakteriální účinek Lamprene srovnatelný s účinkem dapsonu. Nástup antimikrobiálního účinku Lamprene je však pomalý a lze jej prokázat až po přibližně 50 dnech léčby.

U dapsonu a rifampicinu nedochází ke zkřížené rezistenci, pravděpodobně proto, že klofazimin má jiný způsob účinku. *M. leprae* rezistentní na klofazimin byly hlášeny pouze v ojedinělých případech.

### **Farmakokinetické vlastnosti (PK)**

#### **Absorpce**

Klofazimin se vstřebává relativně pomalu. Biologická dostupnost klofaziminu z mikronizované suspenze v olejovo-voskovém základu (jako je tomu u tobolek Lamprene) je až 70 % po dávce 100 mg a s vyššími dávkami klesá. Doba dosažení maximální plazmatické koncentrace (medián času) klofaziminu se při podání s jídlem zkracuje z 12 na 8 hodin oproti podání nalačno. Podávání léku s jídlem zvyšuje biologickou dostupnost ve smyslu AUC (plocha pod křivkou koncentrace-čas) přibližně o 60 % a má tendenci urychlovat rychlost absorpce. Po podání jednorázové perorální dávky 200 mg klofaziminu s ranním jídlem byly u zdravých dobrovolníků naměřeny průměrné ( $\pm$ SD) maximální plazmatické koncentrace 0,41 ( $\pm$ 0,14) mikrogramů na ml (861 ( $\pm$ 289) pmol/g). Při užívání klofaziminu nalačno byla maximální plazmatická koncentrace přibližně o 20 % nižší.

Po opakovaném podávání klofaziminu pacientům s leprou v denních dávkách 50 mg a 100 mg byly po 42 po sobě následujících dnech naměřeny průměrné koncentrace 0,27 a 0,43 mikrogramů/ml (580 pmol/g a 910 pmol/g). Během této doby nebylo dosaženo ustálených koncentrací. Kumulační poměry po 50 a 100 mg denních dávkách klofaziminu 42. den byly 9,88 a 11,61. Odhadovaná doba dosažení ustálené plazmatické koncentrace po podání 50 mg denní dávky u pacientů s leprou byla 70 dní.

## **Distribuce**

Klofazimin je silně lipofilní a hromadí se především v tukové tkáni a v makrofázích retikuloendoteliálního systému. Po dlouhodobé léčbě byl klofazimin zjištěn v následujících orgánech, tkáních a tělesných tekutinách: podkožní tuk, mezenterické lymfatické uzliny, žluč a žlučník, nadledviny, slezina, tenké střevo, játra, svalová tkáň, kosti a kůže. Zdá se, že klofazimin neprochází neporušenou hematoencefalickou bariérou.

Klofazimin prochází placentou a přechází do mateřského mléka v množství dostatečném k tomu, aby způsobil změnu barvy mléka.

Klofazimin se vázal na alfa- a beta-lipoproteiny v séru, zejména na beta-lipoproteiny, a vazba byla satureovatelná při koncentracích přibližně 10 mikrogramů/ml (21141 pmol/g). Vazba na gamaglobulin a albumin byla zanedbatelná.

## **Biotransformace/Metabolismus**

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

## **Vylučování**

Klofazimin se z plazmy vylučuje pomalu. Průměrný eliminační poločas nezměněné látky po podání jedné dávky 200 mg u zdravých dobrovolníků byl 10,6 ( $\pm 4,0$ ) dne. Po opakovaném podávání 50 mg a 100 mg denně pacientům s leprou byl eliminační poločas přibližně 25 dní.

Nezměněný klofazimin se vylučuje žlučí především ve stolici. Během 3 dnů se v průměru 35 % dávky vyloučí stolicí. Po 24 hodinách se v moči nachází nejvýše 0,4 % dávky klofaziminu v nezměněné formě. Močové metabolity představují přibližně 0,6 % denní dávky.

## **Specifické skupiny**

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu renální nebo jaterní dysfunkce nebo věku na farmakokinetiku klofaziminu.

## **KLINICKÉ STUDIE**

Společnost Novartis neprovedla v poslední době žádné klinické studie přípravku Lamprene.

## NEKLINICKÉ BEZPEČNOSTNÍ ÚDAJE

### Karcinogenita a mutagenita

Dlouhodobé studie karcinogenity na zvířatech nebyly s klofaziminem prováděny. V Amesově testu nebyla zjištěna žádná mutagenní aktivita, ale existují určité důkazy o klastogenním potenciálu u myší.

### Toxicita pro reprodukci

Informace o reprodukční toxicitě jsou uvedeny v části TĚHOTENSTVÍ, LAKTACE, FERTILITA

### Nekompatibilita

Není známa.

### Skladování

Viz skládací obal.

Přípravek Lamprene by neměl být používán po době použitelnosti označené na obalu „EXP“.

Přípravek Lamprene musí být uložen mimo dosah a dohled dětí.

### Výrobce:

Viz skládací obal.

### Mezinárodní příbalová informace

Informace vydány: květen 2020

® = registrovaná ochranná známka

### Novartis Pharma AG, Basilej, Švýcarsko

#### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne jakýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Stejně postupujte i v případě jakýchkoli jiných nežádoucích účinků, které nejsou v tomto příbalovém letáku zmíněny. 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

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