

Informace o předepisování humánních léčivých přípravků

Odborná informace přípravku Lamprene

Složení

Léčivé látky

Klofazimin

Pomocné látky

Tobolka: Rafinovaný řepkový olej, lecitin, částečně hydrogenovaný sójový olej (50 mg tobolka: 4,666 mg, 100 mg tobolka: 9,333 mg), hydrogenovaný sójový olej (50 mg tobolka: 1,166 mg, 100 mg tobolka: 2,333 mg), žlutý včelí vosk, propylenglykol (E1520), butylovaný hydroxytoluen (E321), bezvodá kyselina citronová.

Obal tobolek: Želatina, 85% glycerol (E422), červený oxid železitý (E172), černý oxid železitý (E172), ethylparahydroxybenzoát sodný (E215) (50 mg tobolka: 0,23 mg, 100 mg tobolka: 0,55mg), ethylvanilin, sodná sůl propylparahydroxybenzoátu (50 mg tobolka: 0,11 mg, 100 mg tobolka: 0,28 mg), p-methoxyacetofenon, 100 mg tobolek také obsahují: tiskařský inkoust: E171, šelak, čištěná voda

Léková forma a množství léčivé látky v jednotce

Měkké želatinové tobolek obsahující 50 mg a 100 mg klofaziminu.

Indikace/Potenciální použití

Přípravek Lamprene, 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 multibacilární lepry s více než 5 kožními lézemi
- pro všechny recidivy dříve léčené multibacilární lepry
- pro případy erythema nodosum leprosum (ENL).

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

Dávkování/podávání

Lamprene by měl být používán podle oficiálních pokynů WHO.

Multibacilární lepra

Přípravek Lamprene se při léčbě multibacilární lepry podává pouze jako součást kombinované léčby v kombinaci s dapsonem a rifampicinem.

Pro léčbu lepry doporučuje WHO následující dávkovací schémata: Informace o délce léčby a dávkování souběžné medikace naleznete v příslušných doporučeních WHO. Léčebný cyklus trvá 28 dní. Přehled dávkování je uveden v tabulce 1 níže.

Doba léčby

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 léčby dalších 12 měsíců.

Tabulka 1

	Dapson	Rifampicin	Klofazimin (Lamprene)
Dospělí a dospívající (>15 let)	1.–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.–28. den 50 mg jednou denně v rámci samoléčby
Děti (10 až 14 let)	1.–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.–28. den 50 mg každý druhý den

			(tj. 3., 5. 7. ...den) v rámci samoléčby
--	--	--	---

Pediatrickí pacienti (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, např: *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.

Pacienti s erythema nodosum leprosum (ENL)

Dospělí a děti

V případě ENL by měla léčba rifampicinem a dapsonem pokračovat beze změny a dávka přípravku *Lamprene* by měla být pod dohledem zvýšena na 200–300 mg denně. Tato vysoká denní dávka by neměla být podávána 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 100 mg jednou denně po dobu dalších 12 až 24 týdnů.

Správný způsob podání

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

Dávkování u specifických skupin

Pacienti se souběžnou infekcí HIV a imunokompromitovaní pacienti s leprou:

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 kvůli infekci nebo imunosupresi. Léčivé přípravky používané k léčbě infekce HIV nebo imunosupresi však mohou v jednotlivých případech vyžadovat úpravu dávky. Je třeba věnovat pozornost informacím o předepisování všech současně podávaných léčivých přípravků.

Postižení 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. Podávání klofaziminu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin by však mělo být prováděno s opatrností.

Postižení jater:

Pro pacienty s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje. Klofazimin by neměl být používán u pacientů s poruchou funkce jater, pokud přínos jasně nepřevažuje nad riziky (viz „*Farmakokinetika u specifických skupin*“ v části „*Farmakokinetika*“).

Kontraindikace

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

Varování a bezpečnostní opatření

Adherence pacientů

Přípravek Lamprene by se nikdy neměl při léčbě lepry používat jako monoterapie. Klofazimin musí být používán v kombinaci s rifampicinem a dapsonem podle pokynů pro dávkování popsanych v části *Dávkování/podání*. Aby se zabránilo rezistenci na léčbu, je nutné používat všechny tři léky v kombinaci (MDT). Pacienti by měli být informováni o důležitosti dodržování předepsaného dávkovacího režimu, aby se předešlo rezistenci na léky. Nepravidelné podávání léků a špatná adherence mohou vést k opožděnému a neúplnému vyléčení a učinit z pacienta zdroj nákazy. U pacientů s leprou může špatné dodržování léčby vést k rozvoji postižení a deformit. Kdykoli je to možné, je třeba usilovat o to, aby se pacientům, kteří léčebné pokyny nedodržují, dostalo odpovídajícího posouzení, zdravotní výchovy a léčby pod dohledem.

Pacienti by měli být proškoleni, jak rozpoznat příznaky reakcí a recidiv po ukončení léčby. Měli by také být informováni, že je důležité okamžitě hlásit nejranější projevy 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/podání*. Některé poznatky 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 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). Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle mírné, v některých případech se však mohou objevit závažné klinické 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 účinky klofaziminu jsou spojeny především s jeho absorpcí tkáněmi a orgány. Z tohoto důvodu je třeba vyhnout se dlouhodobému podávání vysokých dávek. Denní dávky přípravku Lamprene vyšší než 100 mg by měly být podávány po co nejkratší dobu (ne déle než 3 měsíce) a pouze pod přísným lékařským dohledem. 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 mezenterických lymfatických uzlinách a/nebo histiocytech v lamina propria jejunální sliznice, může to vést ke střevní obstrukci. V důsledku gastrointestinálních vedlejších účinků byla hlášena úmrtí. Pokud se během léčby objeví gastrointestinální příznaky, je třeba snížit dávkování nebo prodloužit interval mezi jednotlivými dávkami. Příznaky mohou při vysazení léčivého přípravku pomalu ustupovat.

V případě přetrvávajícího průjmu nebo zvracení pacient musí být hospitalizován.

Změna barvy kůže

Lékař by si měl být vědom, že změna barvy kůže způsobená klofaziminem 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 zcela 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. Proto je při léčbě těchto pacientů nutná opatrnost (viz „Interakce“). U pacientů, kteří dostávají klofazimin v dávkách vyšších, než jsou obvykle doporučené, nebo v kombinaci s léčivými přípravky prodlužujícími QT interval, by mělo být pravidelně prováděno EKG ke sledování prodloužení QT intervalu a poruch srdečního rytmu.

Inhibice substrátů CYP3A

Vzhledem k tomu, že klofazimin je považován za středně silný až silný inhibitor aktivity enzymů CYP3A (CYP3A4 a CYP3A5), mělo by se současné podávání klofaziminu s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A, provádět s opatrností (viz „Interakce“).

Natrium-ethyl(4-hydroxybenzoát) (E215) a natrium-propyl(4-hydroxybenzoát) obsažené v tobolkách mohou způsobit alergické reakce, včetně opožděných reakcí.

Interakce

Dapson

Přípravek Lamprene zřejmě nemá žádný významný vliv na farmakokinetiku dapsonu, i když u několika pacientů došlo k přechodnému zvýšení vylučování dapsonu močí. Údaje o tom, že dapson snižuje protizánětlivý účinek přípravku Lamprene, nebyly potvrzeny. Pokud se u pacientů léčených souběžně dapsonem a přípravkem Lamprene objeví zánětlivé reakce spojené s leprou, je přesto vhodné pokračovat v léčbě oběma léčivými přípravky.

Rifampicin

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

Isoniazid

Při současném užívání vysokých dávek 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 léčivými přípravky prodlužujícími QT interval

U pacientů užívajících klofazimin v kombinaci s léčivými prodlužujícími QT interval, byly hlášeny případy Torsades de Pointes s prodloužením QT intervalu. Proto je třeba opatrnosti, pokud je klofazimin podáván s jinými léčivými přípravky (např. bedaquilin, fluorochinolony) se známým potenciálem prodlužovat QT interval (viz „Varování a bezpečnostní opatření“).

Účinky klofaziminu na substráty CYP3A (CYP3A4 a CYP3A5):

Nebyly provedeny žádné klinické studie lékových interakcí se substráty CYP3A (CYP3A4 a CYP3A5).

Klofazimin inhibuje enzym CYP3A *in vitro*. Na základě výsledků modelování PBPK je klofazimin považován za středně silný až silný inhibitor CYP3A. Proto je třeba dbát opatrnosti v případech

Informace o předepisování humánních léčivých přípravků

souběžného podávání klofaziminu a substrátů CYP3A (např. simeprevir, tipranavir, delamanid, lerkaniidipin, simvastatin, lovastatin). Pacienti by měli být sledováni z hlediska nežádoucích účinků spojených se zvýšenou expozicí tomuto léčivému přípravku.

Účinky jiných léčivých přípravků na klofazimin

Nebyly provedeny žádné specializované interakční studie, které by hodnotily vliv jiných léčivých přípravků 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 léčivé přípravky nemají na farmakokinetiku klofaziminu významný vliv.

U pacientů s plicní tuberkulózou, kterým byl klofazimin podáván samostatně a v kombinaci s bedaquilinem, pyrazinamidem a pretomanidem, byly hodnoty $C_{\max}$ a AUC mezi skupinami podobné, což naznačuje, že tyto léčivé přípravky nemají na farmakokinetiku klofaziminu žádný významný vliv.

Těhotenství / kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech odhalily nepříznivé účinky na plod. U lidí nebyly provedeny žádné kontrolované studie.

Přínosy kombinované léčby (včetně přípravku Lamprene) při léčbě lepry během těhotenství jsou obecně považovány za převažující nad možným rizikem, a protože se lepra během těhotenství zhoršuje, WHO doporučuje, aby se v kombinované léčbě během těhotenství pokračovalo.

Neexistují žádné studie u těhotných žen užívajících přípravek Lamprene. Klofazimin prostupuje placentou a u novorozenců byly zaznamenány změny barvy kůže.

Studie na zvířatech neprokázaly teratogenitu, ale prokázaly nepříznivé účinky na plod (viz „Předklinické údaje“).

Přípravek Lamprene by se měl během v těhotenství používat pouze tehdy, pokud očekávaný přínos pro léčenou ženu ospravedlňuje riziko pro plod.

Kojení

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

Klofazimin přechází do mateřského mléka a může vést ke změně barvy kůže u kojence. Přínos kojení pro vývoj a zdraví kojence musí být zváženo v porovnání s klinickou potřebou přípravku Lamprene pro matku a možnými nežádoucími účinky přípravku Lamprene na kojeného novorozence.

Plodnost

U samic potkanů byla prokázána porucha plodnosti (viz „Předklinické údaje“).

Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky léčivého přípravku jsou uvedeny podle tříd systémových orgánů MedDRA. V rámci každé třídy systémových orgánů jsou nežádoucí účinky uvedeny podle četnosti, přičemž nejčastější jsou na prvním místě. Kromě toho je pro každý nežádoucí účinek uvedena odpovídající kategorie četnosti podle následující konvence (CIOMS III):

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), včetně ojedinělých hlášení.

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: Lymfadenopatie, infarkt sleziny, anémie.

Psychiatrické poruchy

Velmi vzácné: Deprese po změně barvy kůže.

Poruchy nervového systému

Méně časté: Bolest hlavy, neuralgie, dysgeuzie, ospalost, závratě, točení hlavy.

Poruchy zraku

Velmi časté: Změna barvy spojivek, pigmentace rohovky, změna barvy slzné tekutiny.

Časté: Snížení zrakové ostrosti, suché oči, podráždění očí.

Méně časté: Makulopatie, ložiska na rohovce.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi časté: Změna barvy sputa.

Gastrointestinální poruchy

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

Méně časté: Eozinofilní gastroenteritida, snížená chuť k jídlu.

Informace o předepisování humánních léčivých přípravků

Velmi vzácné: Střevní obstrukce, gastrointestinální krvácení, břišní diskomfort, bolest v horní části břicha, zácpa.

Hepatobiliární poruchy

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

Poruchy 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, pruritus.

Méně časté: Reakce z přecitlivělosti na světlo, akneiformní dermatitida.

Velmi vzácné: Exfoliativní dermatitida.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté: Bolest kostí.

Poruchy ledvin a močových cest

Velmi časté: Chromaturie.

Obecné poruchy

Méně časté: Únava.

Vzácné: Pyrexie.

Vyšetření

Méně časté: Zvýšená hladina cukru v krvi, eozinofilie.

Vzácné: Zvýšený albumin, zvýšený bilirubin v krvi a zvýšená aspartátaminotransferáza; hypokalémie.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Byly hlášeny případy deprese způsobené změnou barvy kůže a ojedinělé případy sebevraždy související s léčivým přípravkem. 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 zcela zmizí. Pigmentace rohovky (subepiteliální hnědavé pigmentové linie v rohovce) je způsobena usazeninami krystalů, které jsou reverzibilní po přerušení podávání přípravku Lamprene. Některé z nežádoucích účinků klofaziminu jsou spojeny především s jeho vstřebáváním tkáněmi a orgány (viz „Varování a bezpečnostní opatření“).

Informace o předepisování humánních léčivých přípravků

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

Předávkování

Viz „Polymorfní komorová tachykardie torsades de pointes a prodloužení QT intervalu“ v části „Varování a bezpečnostní opatření“.

O předávkování klofaziminem během léčby nejsou k dispozici žádné konkrétní údaje. Dle potřeby lze zahájit symptomatickou léčbu.

Vlastnosti/účinky

Kód ATC

Mechanismus účinku

Přípravek Lamprene pravděpodobně vykazuje antimykobakteriální efekt prostřednictvím více mechanismů.

Předpokládá se, že mechanismus účinku antimikrobiální aktivity klofaziminu je založen na jeho účinku proti membránám, včetně bakteriálního dýchacího řetězce a iontových transportérů. Klofazimin má také protizánětlivý účinek, který může přispívat k účinnosti přípravku Lamprene při reakcích erythema nodosum leprosum (ENL).

In vitro studie ukázaly, že protizánětlivé aktivity klofaziminu je dosaženo především inhibicí aktivace a proliferace T-lymfocytů.

Farmakodynamika

Lepra

Hlavní funkcí 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 to 10^4 organismů). Denní léčba dapsonem a klofaziminem zabíjí >99,999 % životaschopných *Mycobacterium leprae* již po 3 měsících. Z toho vyplývá, že všechny spontánně se vyskytující mutanty rezistentní na rifampicin budou pravděpodobně eliminovány léčbou ve formě dapsonu a klofaziminu v režimu MDT během 6 měsíců. U lidí má klofazimin na *Mycobacterium leprae* (Hansenův bacil) bakteriostatický a slabý baktericidní účinek. Přesný mechanismus účinku proti mykobakteriím je stále nejasný. Klofazimin se zřejmě přednostně váže na mykobakteriální DNA a inhibuje její replikaci a růst. Minimální koncentrace klofaziminu potřebná k inhibici *M. leprae* v myší tkáni se odhaduje na 0,1 až 1 µg/g; nerovnoměrná distribuce ve tkáni znemožňuje přesnější odhad.

U pacientů s lepromatózní leprou je celkový antibakteriální účinek přípravku Lamprene srovnatelný s účinkem dapsonu. Nástup antimikrobiálního účinku přípravku Lamprene je však pomalý a lze jej prokázat až po přibližně 50 dnech léčby.

U dapsonu a rifampicinu se nevyskytuje zkřížená rezistence, pravděpodobně proto, že klofazimin má jiný mechanismus účinku. Dosud byla rezistence *M. leprae* na klofazimin hlášena pouze v ojedinělých případech.

Protože se *M. leprae* na syntetických kultivačních médiích nerozmnožuje, nelze použít standardní testovací metody. Ve většině případů se používá *in vivo* test, při kterém se do myši tlapky vstříkne *M. leprae* odebraná pacientům s leprou.

Farmakodynamika

Klinická účinnost

Farmakokinetika

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 plném žaludku zkracuje z 12 na 8 hodin ve srovnání s prázdným žaludkem. Podávání léčivého přípravku s jídlem zvyšuje biologickou dostupnost měřenou plochou pod koncentrační křivkou přibližně o 60 % a může vést ke zrychlení absorpce. Po podání jednorázové perorální dávky 200 mg klofaziminu se snídaní byly u zdravých dobrovolníků naměřeny průměrné ($\pm$ SD) maximální plazmatické koncentrace 0,41 ($\pm$ 0,14) $\mu\text{g/ml}$ (861($\pm$ 289) pmol/g). Pokud byl klofazimin podáván 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 po 42 po sobě následujících dnech naměřeny průměrné ($\pm$ SD) ranní koncentrace 0,27, respektive 0,43 $\mu\text{g/ml}$ (580 pmol/g , respektive 910 pmol/g). V tomto období nebylo dosaženo ustálených koncentrací.

Odhadovaná doba dosažení ustálených plazmatických koncentrací u pacientů s leprou po podání 50 mg denní dávky je 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, žlučník, nadledviny, slezina, tenké střevo, játra, svalová tkáň, kosti a kůže. Zdá se, že klofazimin neprochází neporušenou hematoencefalickou bariérou.

Klofazimin prochází placentou a u novorozenců byly pozorovány změny barvy kůže. Klofazimin může změnit barvu mléka. Toto mateřské mléko může způsobit změnu barvy kůže u kojence.

Klofazimin se v séru váže na alfa- a beta-lipoproteiny (především na beta-lipoproteiny) a vazba byla nasycena při koncentracích přibližně 10 µg/ml (21141 pmol/g). Vazba na gamaglobulin a albumin je zanedbatelná.

Metabolismus

O metabolismu klofaziminu jsou k dispozici pouze omezené informace. V moči byly zjištěny tři metabolity, z toho dva 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 a 100 mg/den u pacientů s leprou byl eliminační poločas odhadnutý z koncentrační křivky přibližně 25 dní.

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

Farmakokinetika u specifických skupin

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu věku nebo stávající poruchy funkce jater nebo ledvin na farmakokinetiku klofaziminu.

Předklinické údaje

Studie karcinogenity s klofaziminem u zvířat nebyly provedeny. V Amesově testu nebyla zjištěna žádná mutagenní aktivita, 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/den a 15 mg/kg/den (1,6násobek (potkan) a 1,0násobek (králík) klinické dávky vztažené na plochu povrchu těla), nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. U myší se objevily známky fetotoxicity (např. zpomalení osifikace lebky, zvýšený výskyt potratů a mrtvě narozených potomků a nižší míra přežití novorozenců) při dávkách $\geq$ 25 mg/kg/den ($\geq$ 0,4násobek klinické dávky podle plochy povrchu těla). Ve studii na potkaních samicích, které dostávaly 50 mg/kg/den klofaziminu (9 týdnů před pářením až do odstavení), byla prokázána zhoršená plodnost; počet potomků byl nižší a byl zaznamenán nižší podíl implantací. Nižší dávky (5 mg a 25 mg/kg/den) takové účinky neměly.

Další informace

Doba použitelnosti

Nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti (= EXP) uvedené na obalu.

Zvláštní opatření pro skladování

Chraňte před vlhkostí a neskladujte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte mimo dosah dětí.

Číslo Swissmedic

34914

Velikosti balení

Export

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Pharma Schweiz AG, Risch, Švýcarsko; sídlo: 6343 Rotkreuz, Švýcarsko

Poslední revize informací

Prosinec 2020