

До реєстраційного посвідчення

№ UA/16118/01/01

від 04.08.2017

***Переклад українською мовою,
автентичність якого підтверджена
Заявником або його уповноваженою
особою, інструкції про застосування
лікарського засобу або інформації про
застосування лікарського засобу,
затвердженої відповідно до нормативних
вимог країни Заявника/Виробника або
країни, регуляторний орган якої керується
високими стандартами якості, що
відповідають стандартам,
рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з
результатами клінічних випробувань,
засвідчений підписом уповноваженої особи,
що виступає від імені Заявника***



ЛАМПРЕН® 100 мг

м'які капсули

Клофазимін

Уважно прочитайте весь листок-вкладиш перед тим, як приймати цей лікарський засіб. Він містить важливу інформацію про Ваше лікування. Якщо у Вас виникнуть інші запитання, зверніться до Вашого лікаря або фармацевта. Цей препарат був призначений особисто Вам. Не передавайте його іншим особам, навіть якщо вони мають такі ж симптоми, як у Вас, оскільки це може зашкодити їм. Зберігайте цей листок-вкладиш. Вам може знадобитися перечитати його знову.

– Діюча речовина – клофазимін 100,00 мг
– Інші компоненти – бутилгідрокситолуол, лимонна кислота безводна, пропіленгліколь, ріпакова олія, соєвий лецитин, суміш воску (бджолиний віск, соєва олія гідрогенізована, рослинні олії гідрогенізовані).

Склад оболонки м'якої капсули: желатин, гліцерин, оксид заліза чорний, оксид заліза червоний, параметоксиацетофенон, етилванілін, натрію етилпарагідроксибензоат, натрію пропілпарагідроксибензоат

Власник/Експлуатант:

«Новартіс Фарма С.А.С.» (Novartis Pharma S.A.S.)

2-4, рю Ліонель Терре

92500 Рюей-Мальмезон – Франція

(2-4, rue Lionel Terray

92500 Rueil-Malmaison – France)

Тел.: 01.55.47.66.00

Виробник:

«Новартіс Фарма С.А.С.» (Novartis Pharma S.A.S.)

26, рю де ля Шапельль

68330 Юненг – Франція

(26, rue de la Chapelle

68330 Huningue – France)

1. ЩО ТАКЕ ПРЕПАРАТ ЛАМПРЕН® 100 мг, м'які капсули, І ДЛЯ ЧОГО ВІН ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ?

Цей лікарський засіб представлений у вигляді м'яких капсул, що містять 100 мг клофазиміну, по 100 капсул у флаконі.

Цей препарат є протимікобактеріальним засобом. Він призначається у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування мультибактеріальних форм хвороби Гансена.

2. ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ, З ЯКОЮ СЛІД ОЗНАЙОМИТИСЯ ПЕРЕД ЗАСТОСУВАННЯМ ПРЕПАРАТУ ЛАМПРЕН® 100 мг, м'які капсули.

Препарат ЛАМПРЕН® 100 мг, м'які капсули, не слід вживати:

- якщо у Вас є алергія на клофазимін або на будь-які інші компоненти цього лікарського засобу;
- якщо у Вас є алергія (підвищена чутливість) на арахіс або сою, у зв'язку із присутністю соєвої олії.

Слід вживати особливих запобіжних заходів при застосуванні препарату ЛАМПРЕН® 100 мг, м'які капсули:

- у разі появи порушення травлення, діареї або стійкого блювання слід негайно попередити Вашого лікаря, який повинен буде скоригувати лікування або навіть госпіталізувати Вас;



- у разі болю в животі, діареї, хвороби печінки або нирок попередьте Вашого лікаря, щоб він зміг скоригувати Ваше лікування;
- цей лікарський засіб містить натрію етилпарагідроксибензоат та натрію пропілпарагідроксибензоат і може викликати алергічні реакції.

Період вагітності

У разі вагітності слід попередити Вашого лікаря; він оцінить можливий ризик від цього лікарського засобу для Вашого випадку.

Порадьтеся з Вашим лікарем перш ніж приймати будь-який лікарський засіб.

Період годування груддю

У міру можливості не рекомендується годувати груддю під час лікування у зв'язку із проникненням цього лікарського засобу у молоко матері.

Порадьтеся з Вашим лікарем перш ніж приймати будь-який лікарський засіб.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами

Слід звернути увагу, зокрема при керуванні автотранспортом або при роботі з іншими механізмами, на існування ризиків порушення зору вдень та вночі, а також сонливості, що пов'язані з прийомом цього лікарського засобу.

Допоміжні речовини з відомою дією: соєва олія, натрію етилпарагідроксибензоат, натрію пропілпарагідроксибензоат.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Повідомте Вашого лікаря або фармацевта, якщо Ви приймаєте або нещодавно приймали будь-який інший лікарський засіб, навіть якщо мова йде про лікарський засіб, отриманий за рецептом.

3. ЯК ЗАСТОСОВУВАТИ ЛАМПРЕН® 100 мг, м'які капсули?

Дозування

При лікуванні хвороби Гансена цей лікарський засіб ніколи не застосовується в якості монотерапії; він застосовується у комбінації з іншими лікарськими засобами.

Дозування залежить від віку та маси тіла:

Для інформації, звичайна доза, рекомендована Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), є такою:

- **Дорослі (з масою тіла приблизно 60 кг):**

- *клофазимін*: 300 мг/1 раз на місяць (День₁) під наглядом + 50 мг/добу (з День₂ по День₂₈);
- *рифампіцин*: 600 мг/1 раз на місяць (День₁) під наглядом;
- *дапсон*: 100 мг/добу (з День₂ по День₂₈).

- **Діти віком від 10 до 14 років:**

- *клофазимін*: 150 мг/1 раз на місяць (День₁) під наглядом + 50 мг/1 раз на 2 дні (з День₂ по День₂₈);
- *рифампіцин*: 450 мг/1 раз на місяць (День₁) під наглядом;
- *дапсон*: 50 мг/добу (з День₂ по День₂₈).

- **Діти віком до 10 років:**

- *клофазимін*: 100 мг/1 раз на місяць (День₁) під наглядом + 50 мг 2 рази на тиждень;
- *рифампіцин*: 300 мг/1 раз на місяць (День₁) під наглядом;
- *дапсон*: 25 мг/добу.

Проте, можливі інші схеми застосування, аніж ті, що рекомендовані ВООЗ. СЛІД ЧІТКО ДОТРИМУВАТИСЯ ПРИЗНАЧЕННЯ ВАШОГО ЛІКАРЯ.

Спосіб та шлях застосування

Перорально.



Цей лікарський засіб бажано приймати під час їди або з молоком.

Тривалість лікування

Цей лікарський засіб, одночасно з двома іншими лікарськими засобами, слід приймати принаймні 12 місяців.

Для досягнення ефективності цей антибіотик слід застосовувати регулярно у призначених дозах, а також протягом періоду, який порадить Ваш лікар.

Зникнення температури або будь-якого іншого симптому не означає Ваше повне одужання.

Можливе відчуття втоми, яке пов'язане не з лікуванням антибіотиком, а з самою інфекцією.

Зменшення або призупинення лікування не вплине на це відчуття, проте це уповільнить Ваше одужання.

Якщо Ви прийняли більшу кількість препарату ЛАМПРЕН® 100 мг, м'які капсули, ніж було потрібно:

Слід негайно повідомити лікаря.

Якщо Ви забули прийняти препарат ЛАМПРЕН® 100 мг, м'які капсули:

Не приймайте подвійну дозу для компенсації дози, яку Ви забули прийняти.

4. МОЖЛИВІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Як і всі лікарські засоби, ЛАМПРЕН® 100 мг, м'які капсули, може викликати появу побічних реакцій:

З боку шкіри та волосся

– Часто: у пацієнтів зі світлою шкірою пігментація шкіри від червонуватого до темно-коричневого кольору, зокрема, на відкритих та ушкоджених ділянках. У пацієнтів з чорною шкірою ця пігментація шкіри може бути сіро-чорного кольору. Ці порушення зникають при припиненні лікування, проте часто пігментація шкіри проходить повністю лише через декілька місяців, або навіть років, після припинення лікування. Існує можливість необоротної пігментації на застарілих ушкоджених ділянках. Сухість шкіри, що інколи лущитьсся.

– Нечасто: свербіж, висип на шкірі.

– Рідко: шкірна реакція по типу алергії на світло, висип, схожий на акне.

З боку шлунково-кишкового тракту:

– Часто: блювання, біль у животі, діарея.

– Рідко: нудота, втрата апетиту, захворювання кишечника.

– Дуже рідко: непрохідність кишечника (припинення переміщення речовин та газів, що містяться у сегменті кишечника).

З боку очей:

– Часто: пігментація кон'юнктиви, рогівки та забарвлення сліз.

– Нечасто: сухість та подразнення очей, проблеми зору, наприклад, погіршення зору вдень та вночі.

– Рідко: пігментація частини сітківки або рогівки, що є оборотною при припиненні лікування.

З боку нервової системи:

– Рідко: головний біль, втома, сонливість.

– Дуже рідко: депресія у зв'язку із пігментацією шкіри.

Лабораторні дані:

– Рідко: підвищення глікемії (рівня цукру в крові).

Інше:

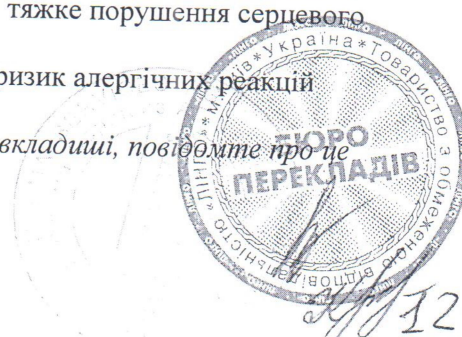
– Часто: забарвлення поту, забарвлення молока, мокроти (відхаркування), сечі та фекальних мас.

– Нечасто: втрата ваги.

– Дуже рідко: набряк ніг, ушкодження селезінки, тяжке захворювання шкіри, агранулоцитоз (значне падіння рівня деяких лейкоцитів (гранулоцитів) у крові, тяжке порушення серцевого ритму, підвищена кислотність крові).

– У зв'язку з присутністю соєвої олії та соєвого лецитину існує ризик алергічних реакцій (кропив'янка, генералізована алергічна реакція).

Якщо Ви помітите побічні реакції, не зазначені у цьому листку-вкладші, повідомте про це Вашого лікаря.



13

124

5. ЯК ЗБЕРІГАТИ ПРЕПАРАТ ЛАМПРЕН® 100 мг, м'які капсули?

Цей лікарський засіб слід зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати флакон герметично закритим у сухому місці.

Зберігати у недоступному та непомітному для дітей місці.

Не використовувати після дати закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Дата останнього схвалення цього листка-вкладиша: 11.09.2006 р.



Зберігати у
сухому місці

6. ПОРАДИ/САНІТАРНА ОСВІТА

Що слід знати про антибіотики?

Антибіотики є ефективними у боротьбі з інфекціями, викликаними бактеріями. Вони неефективні при інфекціях, викликаних вірусами.

Крім цього, Ваш лікар обрав для Вас саме цей антибіотик, тому що він підходить конкретно для Вашого випадку та до Вашого поточного захворювання.

Бактерії мають здатність виживати або розмножуватися незважаючи на дію антибіотика. Це явище називається резистентністю: це призводить до того, що деякі схеми лікування антибіотиками є недовірними. Резистентність збільшується при надмірному або неналежному застосуванні антибіотиків.

Ви ризикуєте сприяти появі резистентних бактерій і таким чином уповільнити одужання або навіть зробити лікування недовірним, якщо Ви не дотримуєтеся:

- рекомендованої дози;
- часу прийому лікарського засобу;
- та тривалості лікування.

Відповідно, для збереження ефективності цього лікарського засобу:

- 1) Застосовуйте антибіотик лише, якщо лікар Вам його призначив.
- 2) Чітко дотримуйтеся призначення.
- 3) Не використовуйте антибіотик повторно без призначення лікаря, навіть якщо Ви бажаєте побороти зовні схоже захворювання.
- 4) Ніколи не давайте Ваш антибіотик іншій особі, оскільки він може не підходити для захворювання цієї людини.
- 5) Після закінчення лікування віднесіть Вашому лікарю всі відкриті упаковки лікарського засобу для його належного знищення.

Новартіс Фарма Сервісез АГ
Представництво в Україні
04073, м. Київ, Україна
пр. С.Бандери 28А «Літера Г», 7 поверх
Тел. +380 44 389 39 30
Факс +380 44 389 39 33

205877

Цим підтверджую вірність перекладу.
Директор Бюро перекладів
* * *
The above is a true translation of the
original document. Head of the
Translation Agency 25.07.17



14
125

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Наступні положення не включають усієї інформації, необхідної для безпечного та ефективного використання препарату ЛАМПРЕН. Будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції для медичного застосування препарату ЛАМПРЕН.

ЛАМПРЕН® (клофазимін) у формі капсул для перорального застосування

Дата першого схвалення в США: 1986 рік

НЕЩОДАВНІ СУТТЄВІ ЗМІНИ

Дози та спосіб застосування (2) липень 2016 року
Протипоказання (4) липень 2016 року
Особливі застереження та особливості використання (5) липень 2016 року

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ТА ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ

ЛАМПРЕН є антимікобактеріальним лікарським засобом. Його призначають для лікування лепроматозної прокази, в тому числі дапсон-резистентної лепроматозної прокази і лепроматозної прокази, ускладненої лепрозою вузлуватою еритемою. (1.1)

Для попередження розвитку резистентності до препарату, ЛАМПРЕН слід використовувати лише в рамках комбінованої терапії для лікування лепроматозної прокази на початку захворювання. (1.2)

ДОЗИ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

- Для лікування лепроматозної прокази, чутливої до дапсону, рекомендується застосовувати по 100 мг препарату щодня під час їжі у рамках комбінованої терапії щонайменше протягом 2 років. (2.1)
- Для лікування дапсон-резистентної лепроматозної прокази, рекомендується застосовувати по 100 мг препарату щодня під час їжі у комбінації з одним чи декількома іншими препаратами протягом 3 років. (2.1)
- Для лікування лепроматозної прокази, ускладненої лепрозою вузлуватою еритемою, рекомендується застосовувати по 100-200 мг препарату щодня щонайбільше протягом 3 місяців. Намагайтеся якнайшвидше зменшити дозу до 100 мг. (2.1)

ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА КОНЦЕНТРАЦІЯ ЛІКАРСЬКОЇ РЕЧОВИНИ

М'які желатинові капсули по 50 мг. (3)

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Відома підвищена чутливість до клофазиміну чи до будь-якої допоміжної речовини препарату ЛАМПРЕН. (4)

ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

Вихідний ідентифікаційний номер: 3956651

- Кишкова непрохідність та інші побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту: ЛАМПРЕН може відкладатися на слизовій оболонці кишечника, викликаючи порушення у роботі кишечника, в тому числі кишкову непрохідність, кровотечі, інфаркт селезінки і смерть. Зменшіть дозу чи відмініть ЛАМПРЕН, якщо пацієнт скаржиться на біль в животі чи інші симптоми з боку шлунково-кишкового тракту. (5.1)
- Подовження інтервалу QT. При застосуванні препарату ЛАМПРЕН можливі подовження інтервалу QT та Torsades de Pointes (піруетна тахікардія). Супутнє застосування препарату з іншими лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT, чи з бедаквіліном викликає додаткове подовження інтервалу QT. Слідкуйте за змінами на ЕКГ і відмініть ЛАМПРЕН у випадку розвитку шлуночкової аритмії із серйозними симптомами чи якщо коригований інтервал QT за формулою Фредеріка перевищуватиме значення 500 мс або складатиме 500 мс. (5.2)
- Зміна кольору шкіри та рідин тіла, інші реакції з боку шкіри: Повідомте пацієнтам про те, що при застосуванні препарату ЛАМПРЕН часто спостерігається зміна кольору шкіри та рідин тіла. (5.3)
- Депресія та суїцидальні думки внаслідок зміни кольору шкіри. Спостерігайте за тим, як зміна кольору шкіри впливає на психічний стан пацієнтів. (5.4)

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Найбільш частими побічними реакціями, про які повідомлялося у 40-50% пацієнтів, є зміна кольору шкіри та рідин тіла, біль у животі та в епігастральній ділянці, діарея, нудота, блювота, порушення у роботі шлунково-кишкового тракту. (6)

Для повідомлення про ПІДОЗРЮВАНІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ, зв'яжіться з компанією «Новартіс Фармасьютікалз Корпорейшн» (Novartis Pharmaceuticals Corporation) за номером: 1-888-669-6682 або з Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA) за номером: 1-800-FDA-1088 чи через веб-сайт: www.fda.gov/medwatch.

ВИКОРИСТАННЯ У ОСОБЛИВИХ КАТЕГОРІЙ ПАЦІЄНТІВ

Пацієнти з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ): Жодного коригування дози препарату ЛАМПРЕН для пацієнтів з ВІЛ не потребується. (8.6)

Див. розділ 17 «РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ».

Переглянуто в липні 2016 року



1
107

**ПОВНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО
ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ: ЗМІСТ***

**1. ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ТА
ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ**

- 1.1. Лепроматозна проказа
- 1.2. Особливості використання

2. ДОЗИ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

- 2.1. Дози
- 2.2. Важлива інформація про проведення обстеження до застосування препарату

**3. ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА КОНЦЕНТРАЦІЯ
ЛІКАРСЬКОЇ РЕЧОВИНИ**

4. ПРОТИПОКАЗАННЯ

**5. ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА
ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ**

- 5.1. Кишкова непрохідність та інші побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту
- 5.2. Подовження інтервалу QT
- 5.3. Зміна кольору шкіри та рідин тіла, інші реакції з боку шкіри
- 5.4. Зміна психічного стану пацієнта внаслідок зміни кольору шкіри

6. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

**8. ВИКОРИСТАННЯ У ОСОБЛИВИХ КАТЕГОРІЙ
ПАЦІЄНТІВ**

- 8.1. Вагітність

- 8.2. Лактація

- 8.3. Жінки та чоловіки з репродуктивним потенціалом

- 8.4. Використання у дітей

- 8.5. Пацієнти, які є носіями ВІЛ-інфекції

10. ПЕРЕДОЗУВАННЯ

11. ОПИС

12. КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

- 12.1. Механізм дії
- 12.2. Фармакокінетика
- 12.3. Мікробіологія

**13. ДОКЛІНІЧНІ ДАНІ З ТОКСИКОЛОГІЧНИХ
ДОСЛІДЖЕНЬ**

- 13.1. Канцерогенез, мутагенез та вплив на фертильність

**16. ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА ВМІСТ
УПАКОВКИ/ОСОБЛИВОСТІ ЗБЕРІГАННЯ**

17. РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ

*У змісті не вказані розділи та підрозділи, не включені до повної інструкції для медичного застосування препарату.



ПОВНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ

1. ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ТА ОСОБЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ

1.1. Лепроматозна проказа

ЛАМПРЕН призначають для лікування лепроматозної прокази, в тому числі дапсон-резистентної лепроматозної прокази і лепроматозної прокази, ускладненої лепрозою вузлуватою еритемою, у комбінації з іншими антилепрозними лікарськими засобами.

1.2. Особливості використання

Для попередження розвитку резистентності до препарату, ЛАМПРЕН слід використовувати лише в рамках комбінованої терапії для лікування лепроматозної (мікробактеріальної) прокази на початку захворювання [див. розділ «Дози та спосіб застосування» (2.1)].

Для отримання подальших вказівок щодо лікування прокази, зв'яжіться з Національним клінічним центром хвороби Хансена, м. Батон-Руж, штат Луїзіана (LA), за номером: (1-800-642-2477) або через веб-сайт: <http://www.hrsa.gov/hansensdisease/clinicalcenter.html>.

2. ДОЗИ ТА СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

2.1. Дози

- **Лепроматозна (мікробактеріальна) проказа, чутлива до дапсону**

Рекомендується застосовувати по 100 мг препарату ЛАМПРЕН щодня під час їжі у комбінації з двома іншими антилепрозними препаратами щонайменше протягом 2 років і, якщо це можливо, до моменту отримання негативного результату за зішкрібом шкіри, після чого застосовується монотерапія належним антилепрозним препаратом.

- **Дапсон-резистентна лепроматозна проказа**

Рекомендується застосовувати по 100 мг препарату ЛАМПРЕН щодня під час їжі у комбінації з одним чи декількома іншими антилепрозними препаратами протягом 3 років, після чого застосовується монотерапія препаратом ЛАМПРЕН у дозі 100 мг на добу.

- **Лепроматозна проказа, ускладнена реакціями лепрозої вузлуватої еритеми**

Рекомендується застосовувати по 100-200 мг препарату ЛАМПРЕН щодня разом з основною антилепрозною терапією та стероїдами, відповідно до клінічних показань. Якщо Ви застосовуєте препарат ЛАМПРЕН у дозі 200 мг, намагайтеся якнайшвидше зменшити дозу до 100 мг після досягнення контролю над реакцією вузлуватої еритеми. Дози препарату ЛАМПРЕН, які перевищують 100 мг на добу, слід приймати протягом мінімального періоду часу і лише під ретельним медичним наглядом [див. розділ «Особливі застереження та особливості застосування» (5.1)].

2.2. Важлива інформація про проведення обстеження до застосування препарату

Жінки дітородного віку, які живуть статевим життям, мають провести тест на вагітність до початку застосування препарату ЛАМПРЕН [див. розділ «Використання препарату у особливих категорій пацієнтів» (8.3)].

3. ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА КОНЦЕНТРАЦІЯ ЛІКАРСЬКОЇ РЕЧОВИНИ

Одна капсула препарату ЛАМПРЕН містить 50 мг клофазиміну у м'якій желатиновій капсулі. Капсули коричневі, сферичні.

4. ПРОТИПОКАЗАННЯ

ЛАМПРЕН протипоказаний пацієнтам з відомою підвищеною чутливістю до клофазиміну чи до будь-якої допоміжної речовини препарату ЛАМПРЕН.

5. ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

5.1. Кишкова непрохідність та інші побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту



Клофазимін може накопичуватися в різних органах у вигляді кристалів. Відкладення клофазиміну виявляли у брижових лімфатичних вузлах, в гістоцитах на слизовій оболонці кишечника, селезінки та печінки. Відкладення клофазиміну на слизовій оболонці може призводити до кишкової непрохідності, яка є показанням для проведення діагностичної лапаротомії. Повідомлялося про інфаркти селезінки, кровотечі у шлунково-кишковому тракті та смерть. Якщо пацієнт скаржитися на біль у животі, нудоту, блювоту чи діарею, направте його на відповідні медичні дослідження та зменшіть добову дозу препарату ЛАМПРЕН, збільшіть інтервал між дозами чи відмініть препарат. Дози препарату ЛАМПРЕН, які перевищують 100 мг на добу, слід приймати протягом мінімального періоду часу (менше 3 місяців) і лише під ретельним медичним наглядом.

5.2. Подовження інтервалу QT

Повідомлялося про випадки піруетної тахікардії з подовженням інтервалу QT у пацієнтів, яким були призначені схеми лікування препаратом ЛАМПРЕН у дозі більше 100 мг на добу або препаратами, які подовжують інтервал QT. Пацієнти з подовженням інтервалу QT та піруетною тахікардією мають залишатися під медичним наглядом. В усіх цих пацієнтів слід спостерігати за змінами на електрокардіограмі (ЕКГ) на предмет збільшення інтервалу QT та порушення серцевого ритму [див. розділ «Дози та спосіб застосування» (2.1)].

Про збільшення інтервалу QT також повідомлялося у пацієнтів, які отримували ЛАМПРЕН разом з бедаквіліном у рекомендованих дозах цих препаратів. Слідкуйте за змінами на ЕКГ, якщо Ви призначаєте ЛАМПРЕН пацієнту, який отримує бедаквілін, і відмініть ЛАМПРЕН у випадку виявлення шлуночкової аритмії з явними клінічними ознаками, або якщо коригований інтервал QT за формулою Фредеріка складатиме 500 мс чи більше. У випадку синкопи проведіть реєстрацію ЕКГ для виявлення подовження інтервалу QT.

5.3. Зміна кольору шкіри та рідин тіла, інші реакції з боку шкіри

ЛАМПРЕН викликає зміну кольору шкіри на будь-які відтінки від помаранчево-рожевого до коричнево-чорного, а також зміну кольору кон'юнктиви, сліз, поту, слини, сечі та калу у 75-100% пацієнтів. Розкажіть своїм пацієнтам про ймовірну зміну кольору шкіри і повідомте їм про те, що колір їхньої шкіри відновиться протягом кількох місяців чи років після закінчення лікування.

Інші реакції з боку шкіри, які можуть спостерігатися при використанні препарату ЛАМПРЕН, включають іхтіоз, сухість шкіри та свербіж.

5.4. Зміна психічного стану пацієнта внаслідок зміни кольору шкіри

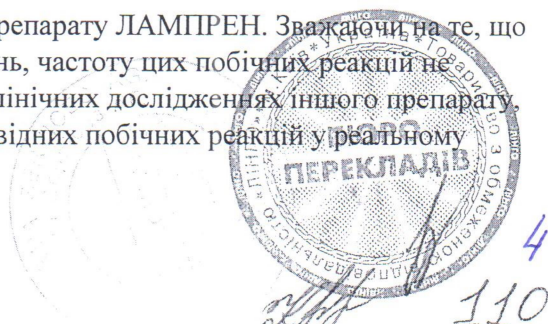
Повідомлялося про те, що зміна кольору шкіри внаслідок лікування препаратом ЛАМПРЕН викликає депресію та суїцидальні думки. Попередьте пацієнтів про зміну кольору шкіри і під час лікування препаратом ЛАМПРЕН спостерігайте за тим, чи не викликає така зміна кольору шкіри пацієнтів депресії чи суїцидальних думок.

6. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Наступні серйозні побічні реакції більш детально обговорюються в інших розділах цієї інструкції:

- Кишкова непрохідність та інші побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту [див. розділ «Особливі застереження та особливості застосування» (5.1)]
- Подовження інтервалу QT [див. розділ «Особливі застереження та особливості застосування» (5.2)]
- Зміна кольору шкіри та рідин тіла, інші реакції з боку шкіри [див. розділ «Особливі застереження та особливості застосування» (5.3)]
- Зміна психічного стану пацієнта внаслідок зміни кольору шкіри [див. розділ «Особливі застереження та особливості застосування» (5.4)]

Нижче перераховані побічні реакції, пов'язані з використанням препарату ЛАМПРЕН. Зважаючи на те, що повідомлення про ці побічні реакції надходили з різних досліджень, частоту цих побічних реакцій не можна порівнювати з частотою відповідних побічних реакцій в клінічних дослідженнях іншого препарату, і частота цих побічних реакцій може не відповідати частоті відповідних побічних реакцій у реальному житті.



Побічні реакції, які спостерігаються більше ніж у 1% пацієнтів

Шкіра: зміна кольору шкіри на будь-які відтінки від помаранчево-рожевого до коричнево-чорного у 75-100% пацієнтів упродовж кількох тижнів лікування; іхтіоз і сухість шкіри (8-28%); висипи і свербіж (1-5%).

Шлунково-кишковий тракт: біль у животі та в епігастральній ділянці, діарея, нудота, блювота, порушення у роботі шлунково-кишкового тракту (40-50%).

Очі: зміна кольору кон'юнктиви та рогівки, зумовлена відкладенням кристалів клофазиміну; сухість очей; печіння; свербіж; подразнення.

Інше: зміна кольору сечі, калу, слини, поту; підвищення рівня цукру у крові; збільшення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ).

Побічні реакції, які спостерігаються менше ніж у 1% пацієнтів

Шкіра: фототоксичність, еритродерма, вугровий висип, моніліальний хейліт.

Шлунково-кишковий тракт: кишкова непрохідність, кровотечі у шлунково-кишковому тракті, анорексія, запор, втрата ваги, гепатит, жовтяниця, еозинофільний ентерит, збільшення печінки.

Очі: погіршення зору, макулопатія (ретинопатія «бичачого ока»).

Нервова система: запаморочення, сонливість, відчуття втоми, головний біль, загальне нездужання, невралгія, порушення смакових відчуттів.

Психіка: депресія та суїцидальні думки внаслідок зміни кольору шкіри.

Лабораторні показники: підвищений рівень альбуміну, білірубіну у сироватці крові та амінотрансферази (АСТ); еозінофілія; гіпокаліємія.

Інше: інфаркт селезінки, тромбоемболізм, анемія, цистит, біль у кістках, набряки, жар, лімфаденопатія, біль у судинах.

8. ВИКОРИСТАННЯ У ОСОБЛИВИХ КАТЕГОРІЙ ПАЦІЄНТІВ

8.1. Вагітність

Короткий огляд ризиків

Дані щодо використання препарату ЛАМПРЕН у вагітних жінок відсутні, тому інформація про ризики, пов'язані з використанням препарату у вагітних жінок, недоступна. У мишей спостерігалися порушення осифікації кісток черепа плоду, збільшення кількості викиднів та мертвонароджень, а також зменшення рівня виживаності новонароджених після того, як вагітна самка отримувала ЛАМПРЕН у дозі 25 мг/кг, що дорівнює 0,6 максимальної рекомендованої добової дози для людини (200 мг), на основі порівняння площі тіла. Розповідайте вагітним жінкам про потенційний ризик для плоду.

Приховані ризики, пов'язані із серйозними вродженими дефектами та передчасними пологамі, для популяції з показаннями до прийому препарату залишаються невідомими. Однак, для загальної популяції США, прихований ризик серйозних вроджених дефектів складає 2-4%, а ризик дострокових пологів – 15-20% для клінічно підтверджених вагітностей.

Клінічні міркування

Побічні реакції у плодів/новонароджених

Шкіра дітей, народжених у вагітних матерів, які протягом періоду вагітності отримували ЛАМПРЕН, при народженні пігментована.

Щодо зворотності зміни кольору шкіри доступні обмежені дані. На основі попередніх спостережень можна зробити висновок, що шкіра новонароджених поступово набуває природного кольору протягом першого року життя.

Дані

Дані у людей



Дослідження препарату ЛАМПРЕН у вагітних жінок не проводилися. У літературі повідомлялося про декілька випадків використання клофазиміну під час вагітності. У цих повідомленнях зазначено, що шкіра дітей, народжених у жінок, які протягом періоду вагітності отримували препарат ЛАМПРЕН, при народженні була глибоко пігментована. ЛАМПРЕН слід використовувати у період вагітності, лише якщо потенційна перевага перевищує ризики для плоду.

Дані з досліджень на тваринах

Дослідження токсичного впливу на ембріональний розвиток плоду проводилися на щурах, кроликах та мишах. У мишей ембріотоксичність та фетотоксичність були очевидними. У них спостерігалися порушення осифікації кісток черепа плоду, збільшення кількості викиднів та мертвонароджень, а також зменшення рівня виживаності новонароджених після того, як вагітна самка отримувала ЛАМПРЕН у дозі 25 мг/кг, що дорівнює 0,6 максимальної рекомендованої добової дози для людини [МРДЛ] (200 мг), на основі порівняння площі тіла. Шкіра та жирові тканини новонароджених змінювали колір приблизно через 3 дні після народження, що пов'язується з виділенням клофазиміну у грудне молоко. Жодного впливу на розвиток не було помічено у щурів чи кроликів після перорального застосування клофазиміну у період органогенезу у дозах до 50 мг/кг і 15 мг/кг (що еквівалентно 2,5 і 1,5 МРДЛ, яка дорівнює 200 мг, на основі порівняння площі тіла), відповідно. Ці дослідження на тваринах проводилися відповідно до стандартів, чинних на момент першого схвалення препарату (1986 рік), а не відповідно до поточних нормативних вимог.

8.2. Лактація

Короткий огляд ризиків

ЛАМПРЕН виділяється у грудне молоко. У новонароджених, яких годували грудьми, і матері яких отримували клофазимін, спостерігалася зміна кольору шкіри.

Доцільність прийому препарату ЛАМПРЕН у період лактації слід розглядати з огляду на переваги грудного вигодовування для розвитку та здоров'я дитини, беручи до уваги клінічну необхідність прийому препарату ЛАМПРЕН для матері та будь-які потенційні побічні реакції, зумовлені препаратом ЛАМПРЕН, у немовлят, яких годують грудьми, чи які зазнають іншого впливу внаслідок лікування матері.

8.3. Жінки та чоловіки з репродуктивним потенціалом

Тест на вагітність

Жінки дітородного віку, які живуть статевим життям, мають провести тест на вагітність до початку застосування препарату ЛАМПРЕН.

Контрацепція

У дослідженнях на тваринах було продемонстровано, що препарат ЛАМПРЕН є шкідливим для плоду, що розвивається. Рекомендуйте жінкам дітородного віку, які живуть статевим життям, використовувати ефективну контрацепцію (методи, при використанні яких шанс завагітніти складає менше 1%) під час лікування препаратом ЛАМПРЕН і щонайменше протягом 4 місяців після припинення лікування препаратом ЛАМПРЕН.

Рекомендуйте чоловікам, які отримують ЛАМПРЕН, використовувати презервативи під час статевих актів протягом періоду лікування препаратом ЛАМПРЕН і щонайменше протягом 4 місяців після припинення лікування препаратом ЛАМПРЕН.

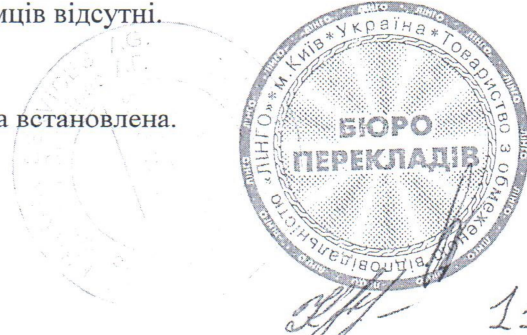
Безпліддя

В одному дослідженні у самок щурів, яким давали ЛАМПРЕН, спостерігалася порушення фертильності (зменшена кількість потомства і менший шанс завагітніти) [див. розділ «Доклінічні дані з токсикологічних досліджень» (13.1)]. Доклінічні дані щодо фертильності у самців відсутні.

8.4. Використання у дітей

Безпека та ефективність препарату ЛАМПРЕН у дітей не була встановлена.

8.5. Пацієнти похилого віку



У клінічних дослідженнях препарату ЛАМПРЕН не брала участь достатня кількість пацієнтів у віці 65 років і старше для визначення того, чи є відповідь цих пацієнтів відмінною від відповіді пацієнтів молодшого віку. Відповідно до інших клінічних даних, жодної різниці між відповіддю у пацієнтів похилого віку та відповіддю у пацієнтів молодшого віку зафіксовано не було. Загалом, необхідно з обережністю підходити до питання визначення дози для пацієнтів похилого віку. Зазвичай рекомендується починати з найнижчих доз, передбачених тією чи іншою схемою лікування, оскільки у пацієнтів похилого віку частіше спостерігається порушення функції печінки, нирок чи серця, а також інші супутні захворювання, і вони частіше отримують лікування іншими препаратами.

8.6. Пацієнти, які є носіями ВІЛ-інфекції

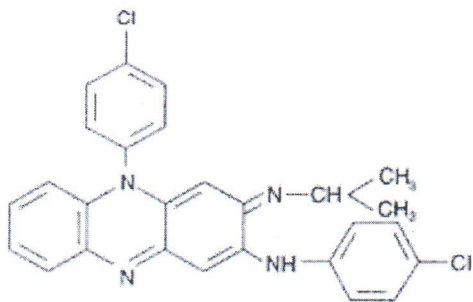
Відповідь на лікування, включаючи лікування реакцій лепрозної вузлуватої еритеми, у пацієнтів з ВІЛ-позитивним статусом та проказою на фоні послабленого імунітету є такою ж, як і у інших пацієнтів. Коригування дози препарату ЛАМПРЕН у цих пацієнтів не потребується.

10. ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Немає жодних конкретних даних щодо лікування передозування препаратом ЛАМПРЕН. Однак, у випадку передозування, шлунок слід спорожнити, викликавши блювоту або провівши промивання шлунку. Після цього рекомендується застосовувати підтримуюче симптоматичне лікування.

11. ОПИС

ЛАМПРЕН (клофазимін) є антимікобактеріальним лікарським засобом, доступним у формі м'яких желатинових капсул для перорального застосування. Одна капсула містить 50 мг мікронізованого клофазиміну, суспендованого на парафіно-масляній основі. Клофазимін – барвник яскраво-червоного кольору, похідне імінофеназину. Хімічна назва сполуки: 3-(*p*-хлороаніліно)-10-(*p*-хлорофеніл)-2, 10-дегідро-2-ізопропілімінофеназин, структурна формула:



Клофазимін представляє собою червоно-коричневий порошок. Він добре розчиняється в бензолі; розчиняється в хлороформі; погано розчиняється в ацетоні та в етилацетаті; слабо розчиняється в метанолі та в етанолі і практично не розчиняється у воді. Молекулярна маса клофазиміну – 473,4. Молекулярна формула - $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$.

Неактивні речовини у капсулі: бджолиний віск, бутилгідрокситолуол, лимонна кислота, етилванілін, желатин, гліцерин, заліза оксид, лецитин, *p*-метокси-ацетофенон, парабени, рослинні олії, пропіленгліколь.

Оболонка капсули містить: натрію етилпарагідроксибензоат, натрію пропілпарагідроксибензоат, етилванілін, желатин, гліцерин 85%, чорний оксид заліза, червоний оксид заліза, *p*-метокси-ацетофенон.

12. КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

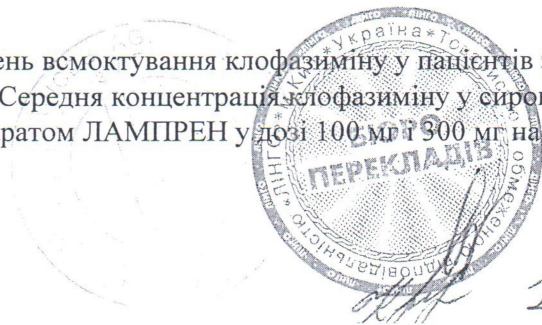
12.1. Механізм дії

ЛАМПРЕН є антимікобактеріальним препаратом [див. розділ «Мікробіологія» (12.4)].

12.3. Фармакокінетика

Всмоктування

При пероральному застосуванні препарату ЛАМПРЕН рівень всмоктування клофазиміну у пацієнтів з проказою є різним, коливаючись у межах від 45% до 62%. Середня концентрація клофазиміну у сироватці крові у хворих на проказу, які отримували лікування препаратом ЛАМПРЕН у дозі 100 мг і 300 мг на добу, складала 0,7 мкг/мл і 1 мкг/мл, відповідно.



Пікова концентрація клофазиміну у сироватці крові (середнє значення T_{max}) спостерігається через 8-12 годин після прийому препарату після їжі.

Розподіл

Клофазимін – високоліофільна сполука, тому акумулюється переважно в жировій тканині і в клітинах ретикулоендотеліальної системи. Макрофаги розносять клофазимін по усьому організму. Відповідно до результатів аутопсії, яка проводилася у хворих на проказу, що отримували ЛАМПРЕН, кристали клофазиміну накопичувалися переважно у брижових лімфатичних вузлах, наднирковій залозі, підшкірному жиру, печінці, жовчі, жовчному міхурі, селезінці, тонкій кишці, м'язах, кістках та шкірі.

Клофазимін у сироватці крові зв'язується з альфа- та бета-ліпопротеїнами, зокрема, з бета-ліпопротеїнами, і зв'язування було насиченим при концентрації у плазмі крові на рівні приблизно 10 мкг/мл. Зв'язування з гама-глобуліном та альбуміном було несуттєвим.

Метаболізм

Після кількох пероральних доз препарату ЛАМПРЕН у сечі знаходили три метаболіти клофазиміну. Інформація щодо метаболізму клофазиміну є обмеженою.

Виведення

Після одноразового отримання препарату ЛАМПРЕН в дозі 300 мг виведення клофазиміну у незмінному стані та його метаболітів у добовій сечі було несуттєвим. Частина вжитого препарату, який виводиться з калом, може представляти собою виведення через жовч. Невелика кількість препарату також виводиться зі слиною, шкірним салом та потом. Період напіввиведення клофазиміну після отримання кількох пероральних доз препарату на рівні 50 чи 100 мг препарату ЛАМПРЕН у пацієнтів з проказою був дуже різним, коливаючись у межах від 6,5 до 160 днів. Загальний середній період напіврозпаду клофазиміну у цих хворих на проказу склав 25 днів.

12.4. Мікробіологія

Механізм дії

Клофазимін чинить повільну бактерицидну дію на *Mycobacterium leprae* (паличка Хансена). Клофазимін пригнічує ріст мікобактерій і зв'язується переважно з ДНК мікобактерій. Клофазимін також здійснює протизапальну дію при лікуванні реакцій лепрозої вузлуватої еритеми. Однак, точний механізм його дії залишається не з'ясованим.

Механізм дії, який виявляється в антимікобактеріальній активності клофазиміну, може бути пояснений тим, що дія клофазиміну спрямована на мембрани, включаючи бактеріальний дихальний канал та іонні транспортери. Внутрішньоклітинні окисно-відновні реакції, включаючи окиснення перетвореного клофазиміну, призводять до накопичення активних форм кисню (АФК), супероксидгідроген пероксиду (H_2O_2). По-друге, взаємодія клофазиміну з фосфоліпідами у мембрані призводить до накопичення антимікробних лізофосфоліпідів, які викликають дисфункцію мембрани, що тягне за собою взаємодію з K^+ . Обидва механізми призводять до взаємодії з клітинною енергією, яка виділяється у процесі метаболізму, шляхом порушення продукування АТФ. Протизапальні властивості клофазиміну пояснюються, в першу чергу, пригніченням активації та проліферації Т-лімфоцитів. Клофазимін може опосередковано впливати на проліферацію Т-клітин шляхом стимулювання вивільнення АФК та простагландинів (ПГ) Е-синтезу, зокрема, ПГЕ2 з нейтрофілів та моноцитів.

Оцінка мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) клофазиміну, необхідної для боротьби з паличкою Хансена в умовах *in vitro*, ще не була проведена.

Перехресна резистентність

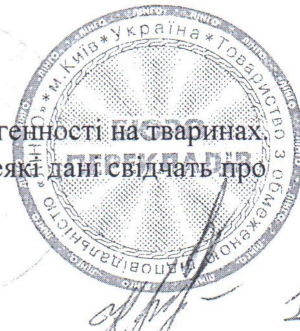
Клофазимін не демонструє перехресної резистентності з дапсоном або рифампіном.

13. ДОКЛІНІЧНІ ДАНІ З ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

13.1. Канцерогенез, мутагенез та вплив на фертильність

Препарат ЛАМПРЕН не вивчався у ході довгострокових досліджень канцерогенності на тваринах. Результати досліджень мутагенності (тест Еймса) виявилися негативними. Деякі дані свідчать про кластогенний потенціал у мишей.

Вихідний ідентифікаційний номер: 3956651



В одному дослідженні у самок щурів, яким давали ЛАМПРЕН (починаючи за 9 тижнів до спаровування і до відлучення потомства від матері) у дозі 50 мг/кг/добу, що дорівнює приблизно 2,4 максимальної рекомендованої клінічної дози, спостерігалось порушення фертильності (зменшена кількість потомства і менший шанс завагітніти). Доклінічні дані щодо фертильності у самців відсутні.

16. ФОРМА ВИПУСКУ/ОСОБЛИВОСТІ ЗБЕРІГАННЯ

Форма випуску

М'які желатинові капсули по 50 мг, коричневі, сферичні

У пляшечках по 100 штук..... NDC 0028-0108-01

Особливості зберігання

Не зберігати при температурі вище 25°C (77°F). Зберігати у місцях, захищених від вологи.

Зберігати у щільно закритому контейнері (USP).

17. РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ

Інформація для пацієнтів

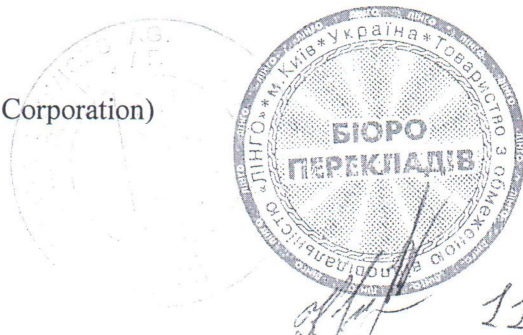
- Повідомте пацієнтам про те, що ЛАМПРЕН слід приймати під час прийому їжі.
- Повідомте пацієнтам про те, що їм слід розповідати про біль у животі чи інші симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, такі як, наприклад, блювота чи нудота, їхньому постачальнику медичних послуг.
- Повідомте пацієнтам про те, що ЛАМПРЕН часто викликає зміну кольору шкіри на будь-які відтінки від червоного до коричнево-чорного, а також зміну кольору кон'юнктиви, сліз, поту, слини, сечі та калу. Проінформуйте пацієнтів про те, що шкіра набуде нормального кольору через декілька місяців або років після закінчення лікування препаратом ЛАМПРЕН.
- Повідомте пацієнтам про те, що зміна кольору шкіри може впливати на психічний стан та рекомендуйте їм розповідати про будь-які симптоми депресії чи суїцидальні думки.
- Рекомендуйте жінкам дітородного віку використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування препаратом ЛАМПРЕН та щонайменше протягом 4 місяців після припинення лікування препаратом ЛАМПРЕН. Також рекомендуйте їм провести тест на вагітність до початку лікування препаратом ЛАМПРЕН.
- Рекомендуйте чоловікам, які отримують ЛАМПРЕН, використовувати презервативи під час статевих актів протягом періоду лікування препаратом ЛАМПРЕН і щонайменше протягом 4 місяців після припинення лікування препаратом ЛАМПРЕН.
- Повідомте пацієнтам про те, що важливо дотримуватися призначеної схеми лікування для того, щоб запобігти розвитку резистентності. Нерегулярне застосування препарату та недотримання схеми лікування можуть призвести до того, що захворювання буде вилікуване через більший проміжок часу або буде вилікуване неповністю, і хворий буде інфікувати інших людей. Недотримання схеми лікування може призвести до прогресування захворювання і мати своїм кінцевим наслідком інвалідність чи каліцтво. Якщо це можливо, забезпечте, щоб пацієнти, які не дотримуються рекомендацій щодо лікування, отримали належну оцінку, ознайомилися з відповідною медичною інформацією та отримували лікування під наглядом.
- Проінструкуйте пацієнтів про ознаки та симптоми запальних реакцій і рецидивів, які можуть спостерігатися під час лікування та після його завершення, і проінформуйте їх про важливість негайного повідомлення про перші прояви цих ознак їхнім постачальникам медичних послуг.

Дистриб'ютор:

«Новартіс Фармасьютікалз Корпорейшн» (Novartis Pharmaceuticals Corporation)
Східний Ганновер, штат Нью-Джерсі, 07936

© «Новартіс»

Вихідний ідентифікаційний номер: 3956651



Цим підтверджую вірність перекладу.
Директор Бюро перекладів
* * *
The above is a true translation of the
original document. Head of the
Translation Agency 25.07.17



До реєстраційного посвідчення

№ UA/16418/02/02

від 04.08.2017

***Інструкція про застосування лікарського
засобу або інформація про застосування
лікарського засобу, затверджена згідно з
нормативними вимогами країни
Заявника/Виробника або країни,
регуляторний орган якої керується
високими стандартами якості, що
відповідають стандартам,
рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з
результатами клінічних випробувань,
викладена мовою відповідно до вимог
визначених абзацом другим частини
третьої статті 26 Закону України «Про
засади державної мовної політики»***



LAMPRÈNE® 100 mg

capsule molle

Clofazimine

Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

Elle contient des informations importantes sur votre traitement.

Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, car cela pourrait lui être nocif.

Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.

- La substance active est la clofazimine 100,00 mg
 - Les autres composants sont le butylhydroxytoluène, l'acide citrique anhydre, le propylèneglycol, l'huile de colza, la lécithine de soja, un mélange de cires (cire d'abeille, huile de soja hydrogénée, huiles végétales hydrogénées).
- Composition de l'enveloppe de la capsule molle :** gélatine, glycérol, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, paraméthoxy-acétophénone, éthylvanilline, parahydroxybenzoate d'éthyle sodé, parahydroxybenzoate de propyle sodé.

Titulaire / Exploitant :
Novartis Pharma S.A.S.
2-4, rue Lionel Terray
92500 Rueil-Malmaison - France
Tél. : 01.55.47.66.00

Fabricant :
Novartis Pharma S.A.S.
26, rue de la Chapelle
68330 Huningue - France

1. QU'EST-CE QUE LAMPRÈNE® 100 mg, capsule molle ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Ce médicament se présente sous forme de capsule molle contenant 100 mg de clofazimine, en flacon de 100 capsules.

Ce médicament est un anti-mycobactérien. Il est indiqué en association avec d'autres médicaments, dans le traitement des formes multibacillaires de la maladie de Hansen.

2. INFORMATIONS NÉCESSAIRES AVANT DE PRENDRE LAMPRÈNE® 100 mg, capsule molle.

Ne pas prendre LAMPRÈNE® 100 mg, capsule molle :

- en cas d'allergie à la clofazimine ou à l'un des constituants de ce médicament.
- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'arachide ou au soja, en raison de la présence d'huile de soja.

Prendre des précautions particulières avec LAMPRÈNE® 100 mg, capsule molle :

- en cas d'apparition de troubles digestifs, de diarrhée ou de vomissements persistants, avertir rapidement votre médecin, qui devra adapter le traitement, voire vous hospitaliser.
- en cas de douleurs au ventre, diarrhée, maladie du foie ou des reins, prévenez votre médecin afin qu'il puisse adapter votre traitement.
- ce médicament contient du parahydroxybenzoate d'éthyle sodé et du parahydroxybenzoate de propyle sodé et peut provoquer des réactions allergiques.

Grossesse

Avertir votre médecin en cas de grossesse ; il appréciera le risque éventuel de ce médicament dans votre cas.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Allaitement

Dans la mesure du possible, il est déconseillé d'allaiter pendant la durée du traitement, en raison du passage de ce médicament dans le lait maternel.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de troubles de la vision de jour et de nuit, de somnolence liés à la prise de ce médicament.

Liste des excipients à effet notoire : huile de soja, parahydroxybenzoate d'éthyle sodé, parahydroxybenzoate de propyle sodé.

Prise ou utilisation d'autres médicaments

Veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

3. COMMENT PRENDRE LAMPRÈNE® 100 mg, capsule molle ?

Posologie

Dans le traitement de la maladie de Hansen, ce médicament ne doit jamais être prescrit seul, mais en association à d'autres thérapeutiques.

La posologie est variable selon l'âge et le poids.

A titre indicatif, la posologie usuelle recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.), est la suivante :

• Adultes (d'environ 60 kg) :

- clofazimine : 300 mg/1 fois par mois (J₁) sous surveillance + 50 mg/j (de J₂ à J₂₈),
- rifampicine : 600 mg/1 fois par mois (J₁) sous surveillance,
- dapsons : 100 mg/j (de J₁ à J₂₈).

• Enfants de 10 à 14 ans :

- clofazimine : 150 mg/1 fois par mois (J₁) sous surveillance + 50 mg un jour sur deux (de J₂ à J₂₈),
- rifampicine : 450 mg/1 fois par mois (J₁) sous surveillance,
- dapsons : 50 mg/j (de J₁ à J₂₈).

• Enfants de moins de 10 ans :

- clofazimine : 100 mg/1 fois par mois (J₁) sous surveillance + 50 mg 2 fois par semaine,
- rifampicine : 300 mg/1 fois par mois (J₁) sous surveillance,
- dapsons : 25 mg/j.

Cependant, des rythmes d'administration autres que celui préconisé par l'O.M.S., sont possibles.

SE CONFORMER STRICTEMENT À L'ORDONNANCE DE VOTRE MÉDECIN.

Mode et voie d'administration

Voie orale.

Ce médicament sera pris de préférence au cours des repas ou avec du lait.

Durée du traitement

Ce médicament, associé à deux autres, sera pris pendant au moins 12 mois.

КОПІЯ ЗГІДНО
З ОРИГІНАЛОМ

120 8

Pour être efficace, cet antibiotique doit être utilisé régulièrement aux doses prescrites, et aussi longtemps que votre médecin vous l'aura conseillé.

La disparition de la fièvre, ou de tout autre symptôme, ne signifie pas que vous êtes complètement guéri.

L'éventuelle impression de fatigue, n'est pas due au traitement antibiotique mais à l'infection elle-même. Le fait de réduire ou de suspendre votre traitement serait sans effet sur cette impression et retarderait votre guérison.

Si vous avez pris plus de LAMPRÈNE® 100 mg, capsule molle que vous n'auriez dû :

Avertir un médecin en urgence.

Si vous oubliez de prendre LAMPRÈNE® 100 mg, capsule molle :

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oublié de prendre.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, LAMPRÈNE® 100 mg, capsule molle est susceptible d'avoir des effets indésirables :

Peau et cheveux

- Fréquemment : chez les sujets à peau claire, coloration rougeâtre à brun foncé de la peau, en particulier sur les zones découvertes et sur les lésions. Chez les personnes à peau noire, cette coloration peut prendre une couleur gris-noir. Ces troubles disparaissent à l'arrêt du traitement, mais souvent la coloration de la peau ne disparaît complètement que plusieurs mois voire plusieurs années après l'arrêt du traitement. Possibilité de coloration définitive sur d'anciennes lésions. Sécheresse de la peau, qui parfois se recouvre de squames.
- Occasionnellement : démangeaison, éruption cutanée.
- Rarement : réaction cutanée de type allergique à la lumière, éruptions comparables à l'acné.

Appareil digestif

- Fréquemment : vomissements, douleurs du ventre, diarrhée.
- Rarement : nausées, perte d'appétit, affections de l'intestin.
- Cas isolés : occlusion de l'intestin (arrêt du cours des matières et des gaz contenus dans un segment de l'intestin).

Yeux

- Fréquemment : coloration de la conjonctive, de la cornée et des larmes.
- Occasionnellement : sécheresse et irritation des yeux, troubles de la vision tels que altération de la vision de jour et de nuit.
- Rarement : coloration d'une partie de la rétine ou de la cornée, réversible à l'arrêt du traitement.

Neurologie

- Rarement : maux de tête, fatigue, somnolence.
- Cas isolés : dépression due à la coloration cutanée.

Tests de laboratoire

- Rarement : élévation de la glycémie (taux de sucre dans le sang).

Autres

- Fréquemment : coloration de la sueur, coloration du lait, des expectorations (crachats), de l'urine et des matières fécales.
- Occasionnellement : perte de poids.
- Cas isolés : gonflement des jambes, atteinte de la rate, maladie sévère de la peau, agranulocytose (chute importante de certains globules blancs (granulocytes) dans le sang, troubles sévères du rythme cardiaque, acidité élevée dans le sang).
- En raison de la présence d'huile de soja et de lécithine de soja, risque de réactions allergiques (urticaire, réaction allergique généralisée).

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER LAMPRÈNE® 100 mg, capsule molle ?

Ce médicament doit être conservé à une température ne dépassant pas 25°C et conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le 11.09.2006.



Tenir à l'abri
de l'humidité

6. CONSEILS / ÉDUCATION SANITAIRE

Que savoir sur les antibiotiques ?

Les antibiotiques sont efficaces pour combattre les infections dues aux bactéries. Ils ne sont pas efficaces contre les infections dues aux virus.

Aussi, votre médecin a choisi de vous prescrire cet antibiotique parce qu'il convient précisément à votre cas et à votre maladie actuelle.

Les bactéries ont la capacité de survivre ou de se reproduire malgré l'action d'un antibiotique. Ce phénomène est appelé résistance : il rend certains traitements antibiotiques inactifs. La résistance s'accroît par l'usage abusif ou inapproprié des antibiotiques.

Vous risquez de favoriser l'apparition de bactéries résistantes et donc de retarder votre guérison ou même de rendre inactif ce médicament, si vous ne respectez pas :

- la dose à prendre,
- les moments de prise,
- et la durée de traitement.

En conséquence, pour préserver l'efficacité de ce médicament :

- 1) N'utilisez un antibiotique que lorsque votre médecin vous l'a prescrit.
- 2) Respectez strictement votre ordonnance.
- 3) Ne réutilisez pas un antibiotique sans prescription médicale même si vous pensez combattre une maladie apparemment semblable.
- 4) Ne donnez jamais votre antibiotique à une autre personne, il n'est peut-être pas adapté à sa maladie.
- 5) Une fois votre traitement terminé, rapportez à votre pharmacien toutes les boîtes entamées pour une destruction correcte et appropriée de ce médicament.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use LAMPRENE safely and effectively. See full prescribing information for LAMPRENE.

LAMPRENE® (clofazimine) capsules, for oral use

Initial U.S. Approval: 1986

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration (2)	7/2016
Contraindications (4)	7/2016
Warnings and Precautions (5)	7/2016

INDICATIONS AND USAGE

LAMPRENE is an antimycobacterial indicated for the treatment of lepromatous leprosy, including dapsone-resistant lepromatous leprosy and lepromatous leprosy complicated by erythema nodosum leprosum. (1.1)

To prevent the development of drug-resistance, LAMPRENE should be used only as a part of combination therapy for initial treatment of lepromatous leprosy. (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- For dapsone-sensitive lepromatous leprosy, 100 mg daily with meals as a part of a combination regimen for at least 2 years is recommended. (2.1)
- For dapsone-resistant lepromatous leprosy, 100 mg daily with meals in combination with one or more other agents for 3 years. (2.1)
- For lepromatous leprosy complicated by erythema nodosum leprosum, 100 mg to 200 mg daily for up to 3 months. Taper dose to 100 mg as quickly as possible. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

50 mg soft gelatin capsules. (3)

CONTRAINDICATIONS

Known hypersensitivity to clofazimine or to any of the excipients of LAMPRENE. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Abdominal obstruction and other gastrointestinal adverse reactions: LAMPRENE may deposit in intestinal mucosa causing intestinal disturbances, including abdominal obstruction, bleeding, splenic infarction and death. Reduce dose or discontinue LAMPRENE if patient complains of pain in abdomen or other gastrointestinal symptoms. (5.1)
- QT prolongation: QT prolongation and Torsades de Pointes may occur with LAMPRENE. Coadministration with other QT prolonging drugs or with bedaquiline may cause additive QT prolongation. Monitor ECGs and discontinue LAMPRENE if significant ventricular arrhythmia or QTcF interval greater than or equal to 500 ms develop. (5.2)
- Skin and body fluid discoloration and other skin reactions: Advise patients that skin and body fluid discoloration frequently occur with use of LAMPRENE. (5.3)
- Depression and suicide due to skin discoloration. Monitor patients for psychological effects of skin discoloration. (5.4)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions reported in 40% to 50% of patients are skin and body fluid discoloration, abdominal and epigastric pain, diarrhea, nausea, vomiting, gastrointestinal intolerance. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-888-669-6682 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Human Immunodeficiency Virus (HIV) Patients: No dose adjustment of LAMPRENE is needed for HIV-infected patients (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 7/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Lepromatous Leprosy
- 1.2 Usage

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Dosage
- 2.2 Important Pre-test Prior to Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Abdominal Obstruction and Other Gastrointestinal Adverse Reactions
- 5.2 QT prolongation
- 5.3 Skin and Body Fluid Discoloration and Other Skin Reactions
- 5.4 Psychological Effects of Skin Discoloration

6 ADVERSE REACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy

- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Patients with HIV Co-infection

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Lepromatous Leprosy

LAMPRENE is indicated in combination with other antileprosy drugs for the treatment of lepromatous leprosy, including dapsone-resistant lepromatous leprosy, and lepromatous leprosy complicated by erythema nodosum leprosum.

1.2 Usage

To prevent the development of drug-resistance, LAMPRENE should be used only as a part of combination therapy for initial treatment of lepromatous (multibacillary) leprosy [see *Dosage and Administration* (2.1)].

For further guidance on the treatment of leprosy, contact the National Hansen's Disease Clinical Center, Baton Rouge, Louisiana (LA) at (1-800-642-2477) or <http://www.hrsa.gov/hansensdisease/clinicalcenter.html>.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage

- **Dapsone-sensitive Lepromatous (multibacillary) Leprosy**

Administer 100 mg LAMPRENE daily with meals in combination with two other antileprosy drugs for at least 2 years and if possible, until negative skin smears are obtained, followed by monotherapy with an appropriate antileprosy drug.

- **Dapsone-resistant Lepromatous Leprosy**

Administer 100 mg LAMPRENE daily with meals in combination with one or more other antileprosy drugs for 3 years, followed by monotherapy with 100 mg of LAMPRENE daily.

- **Lepromatous Leprosy complicated by Erythema Nodosum Leprosum Reactions**

Administer LAMPRENE at 100 mg to 200 mg daily, in conjunction with baseline antileprosy treatment and steroids as clinically indicated. If LAMPRENE is administered at 200 mg dose, taper to 100 mg as soon as possible after the erythema nodosum reaction is controlled. Doses of LAMPRENE of more than 100 mg daily should be given for as short a period as possible and only under close medical supervision [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

2.2 Important Pre-test Prior to Administration

Sexually-active females of reproductive potential should have a pregnancy test prior to LAMPRENE administration [see *Use in Specific Populations* (8.3)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Each LAMPRENE capsule contains 50 mg clofazimine in a soft gelatin capsule. The capsules are brown and spherical.

4 CONTRAINDICATIONS

LAMPRENE is contraindicated in patients with known hypersensitivity to clofazimine or any of the excipients of LAMPRENE.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Abdominal Obstruction and Other Gastrointestinal Adverse Reactions

Clofazimine may accumulate in various organs as crystals, including the mesenteric lymph nodes and histiocytes at the lamina propria of the intestinal mucosa, spleen and liver. Deposition in the intestinal mucosa may lead to intestinal obstruction that may necessitate exploratory laparotomy. Splenic infarction, gastrointestinal bleeding, and death have been reported. If a patient complains of pain in the abdomen, nausea, vomiting, or diarrhea, initiate appropriate medical investigations and reduce the daily dose of LAMPRENE, or increase the dosing interval or discontinue the drug. Doses of LAMPRENE of more than 100 mg daily should be given for as short a period as possible (less than 3 months) and only under close medical supervision.

5.2 QT prolongation

Cases of Torsades de Pointes with QT prolongation have been reported in patients receiving dosage regimens containing higher than 100 mg daily dose of LAMPRENE or in combination with QT prolonging medications. For QT prolongation

and Torsades de Pointes cases, the patient must remain under medical surveillance. In all these patients, monitor electrocardiograms (ECGs) for QT prolongation and cardiac rhythm disturbances [see *Dosage and Administration* (2.1)].

QT prolongation has also been reported in patients who were receiving LAMPRENE with bedaquiline at the recommended dosage regimen for each drug. Monitor ECGs if LAMPRENE is coadministered to patients receiving bedaquiline, and discontinue LAMPRENE if clinically significant ventricular arrhythmia is noted or if the QTcF interval is 500 ms or greater. If syncope occurs, obtain an ECG to detect QT prolongation.

5.3 Skin and Body Fluid Discoloration and Other Skin Reactions

LAMPRENE causes orange-pink to brownish-black discoloration of the skin, as well as discoloration of the conjunctivae, tears, sweat, sputum, urine and feces in 75-100% of patients. Advise patients that skin discoloration is likely to occur and that it may take several months or years to reverse after the conclusion of therapy.

Other skin reactions associated with LAMPRENE therapy include ichthyosis, dry skin and pruritus.

5.4 Psychological Effects of Skin Discoloration

Skin discoloration due to LAMPRENE therapy has been reported to result in depression and suicide. Advise patients regarding skin discoloration and monitor for depression or suicidal ideation during LAMPRENE therapy.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Abdominal Obstruction and Gastrointestinal Adverse Reactions [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- QT Prolongation [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Skin and Body Fluid Discoloration and Other Skin Reactions [see *Warnings and Precautions* (5.3)]
- Psychological Effects of Skin Discoloration [see *Warnings and Precautions* (5.4)]

The following adverse reactions associated with the use of LAMPRENE were identified. Because these adverse reactions are reported from different studies, these adverse reactions cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Adverse Reactions Occurring In More Than 1% of Patients

Skin: Pigmentation from pink to brownish-black in 75% to 100% of the patients within a few weeks of treatment; ichthyosis and dryness (8% to 28%); rash and pruritus (1% to 5%).

Gastrointestinal: Abdominal and epigastric pain, diarrhea, nausea, vomiting, gastrointestinal intolerance (40%- to 50%).

Ocular: Conjunctival and corneal pigmentation due to clofazimine crystal deposits; dryness; burning; itching; irritation.

Other: Discoloration of urine, feces, sputum, sweat; elevated blood sugar; elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR).

Adverse Reactions Occurring In Less Than 1% of Patients

Skin: Phototoxicity, erythroderma, acneiform eruptions, monilial cheilosis.

Gastrointestinal: Bowel obstruction, gastrointestinal bleeding, anorexia, constipation, weight loss, hepatitis, jaundice, eosinophilic enteritis, enlarged liver.

Ocular: Diminished vision, maculopathy (bull's eye retinopathy).

Nervous: Dizziness, drowsiness, fatigue, headache, giddiness, neuralgia, taste disorder.

Psychiatric: Depression and suicide secondary to skin discoloration.

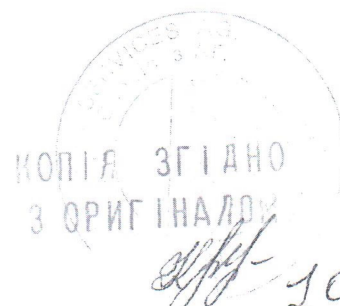
Laboratory: Elevated levels of albumin, serum bilirubin, and aspartate aminotransferase (AST); eosinophilia; hypokalemia.

Other: Splenic infarction, thromboembolism, anemia, cystitis, bone pain, edema, fever, lymphadenopathy, vascular pain.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary



There are no data with LAMPRENE use in pregnant women to inform associated risk. Retardation of fetal skull ossification, increased incidences of abortions and stillbirths, and impaired neonatal survival were observed in mice following prenatal exposure to LAMPRENE at 25 mg/kg, equivalent to the 0.6 times maximum recommended human daily dose (200 mg), based on body surface area comparisons. Advise pregnant women of the potential risk to the fetus.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown; however, in the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects is 2-4% and of miscarriage is 15-20% of clinically recognized pregnancies.

Clinical Considerations

Fetal/neonatal adverse reactions

The skin of infants born to pregnant mothers who had received LAMPRENE during pregnancy is pigmented at birth.

Limited data is available regarding the reversibility of discoloration. Based on previous observations, discoloration gradually faded over the first year.

Data

Human Data

There are no studies of LAMPRENE use in pregnant women. Few cases of clofazimine use during pregnancy have been reported in the literature. These reports indicate that the skin of infants born to women who had received LAMPRENE during pregnancy was deeply pigmented at birth. LAMPRENE should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the risk to the fetus.

Animal Data

Embryofetal toxicity studies were conducted in rats, rabbits and mice. In mice LAMPRENE-induced embryotoxicity and fetotoxicity was evident. Retardation of fetal skull ossification, increased incidences of abortions and stillbirths, and impaired neonatal survival were observed following prenatal exposure to LAMPRENE at 25 mg/kg, equivalent to the 0.6 times maximum recommended human daily dose [MRHD] (200 mg), based on body surface area comparisons. The skin and fatty tissue of offspring became discolored approximately 3 days after birth, which was attributed to the presence of clofazimine in the maternal milk. No developmental effects were observed in rat or rabbits orally administered clofazimine during organogenesis at doses up to 50 mg/kg and 15 mg/kg, (equivalent to about 2.4 and 1.5 times the MRHD of 200 mg based on body surface area) respectively. These animal studies were conducted according to the standards at the time of initial drug approval (1986) and not under current regulatory standards.

8.2 Lactation

Risk summary

LAMPRENE is excreted in human milk. Skin discoloration has been observed in breast fed neonates of mothers receiving clofazimine.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for LAMPRENE and any potential adverse effects on the breastfed infant from LAMPRENE or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy testing

Sexually-active females of reproductive potential should have a pregnancy test prior to starting treatment with LAMPRENE.

Contraception

Animal studies have shown LAMPRENE to be harmful to the developing fetus. Advise sexually active females of reproductive potential to use effective contraception (methods that result in less than 1 % pregnancy rates) when using LAMPRENE during treatment and for at least 4 months after stopping treatment with LAMPRENE.

Advise males taking LAMPRENE to use a condom during intercourse while on treatment and for at least 4 months after stopping treatment with LAMPRENE.

Infertility

КОПІЯ ЗГІДНО
З ОРИГІНАЛОМ
103 4

Impaired female fertility (reduced number of offspring and lower proportion of implantations) was observed in one study in rats receiving LAMPRENE [see *Nonclinical Toxicology* (13.1)]. There are no non-clinical data on male fertility.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of LAMPRENE in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of LAMPRENE did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and older to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

8.6 Patients with HIV Co-infection

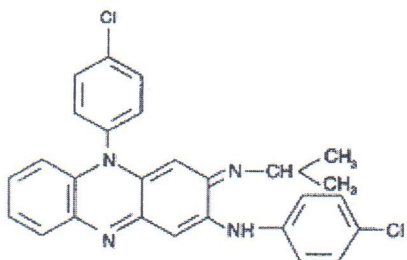
Response to treatment, including treatment of erythema nodosum leprosum reactions, is not altered in HIV-positive and immunocompromised leprosy patients. Dose adjustments of LAMPRENE are not required in these patients.

10 OVERDOSAGE

No specific data are available on the treatment of overdosage with LAMPRENE. However, in case of overdose, the stomach should be emptied by inducing vomiting or by gastric lavage, and supportive symptomatic treatment should be employed.

11 DESCRIPTION

LAMPRENE (clofazimine) is an antimycobacterial available as soft gelatin capsules for oral administration. Each capsule contains 50 mg of micronized clofazimine suspended in an oil-wax base. Clofazimine is a substituted iminophenazine bright-red dye. Its chemical name is 3-(*p*-chloroanilino)-10-(*p*-chlorophenyl)-2, 10-dihydro-2-isopropyliminophenazine, and its structural formula is



Clofazimine is a reddish-brown powder. It is readily soluble in benzene; soluble in chloroform; poorly soluble in acetone and in ethyl acetate; sparingly soluble in methanol and in ethanol; and virtually insoluble in water. Its molecular weight is 473.4. Its molecular formula is $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$.

Inactive Ingredients in Capsules: Beeswax, butylated hydroxytoluene, citric acid, ethyl vanillin, gelatin, glycerin, iron oxide, lecithin, p-methoxy acetophenone, parabens, plant oils, propylene glycol.

Capsule Shells Contain: ethyl parahydroxybenzoate sodium, propyl parahydroxybenzoate sodium, ethylvanillin, gelatin, glycerol 85%, black iron oxide, red iron oxide, p-methoxy acetophenone.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

LAMPRENE is an antimycobacterial drug [see *Microbiology* (12.4)].

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Clofazimine has a variable absorption rate in leprosy patients, ranging from 45% to 62% after oral administration of LAMPRENE. The average serum concentrations of clofazimine in leprosy patients treated with LAMPRENE 100 mg and 300 mg daily were 0.7 mcg/mL and 1 mcg/mL, respectively.

Time to reach peak plasma concentration (median T_{max}) of clofazimine decreases from 12 hours to 8 hours under fed conditions relative to the fasted state.

Distribution

Clofazimine is highly lipophilic and tends to be deposited predominantly in fatty tissue and in cells of the reticuloendothelial system. It is taken up by macrophages throughout the body. In autopsies performed on leprosy patients who had received LAMPRENE, clofazimine crystals were found predominantly in the mesenteric lymph nodes, adrenals, subcutaneous fat, liver, bile, gall bladder, spleen, small intestine, muscles, bones, and skin.

Clofazimine is bound to alpha- and beta-lipoproteins in serum, particularly the beta- lipoproteins, and the binding was saturable at plasma concentrations of approximately 10 mcg/mL. Binding to gamma-globulin and albumin was negligible.

Metabolism

Three clofazimine metabolites were found in urine following repeated oral doses of LAMPRENE. Information on the metabolism of clofazimine is limited.

Elimination

After ingestion of a single 300 mg dose of LAMPRENE, elimination of unchanged clofazimine and its metabolites in a 24-hour urine collection was negligible. Part of the ingested drug recovered from the feces may represent excretion via the bile. A small amount is also eliminated in the sputum, sebum, and sweat. The elimination half-life of clofazimine following repeated oral doses of 50 or 100 mg LAMPRENE in leprosy patients was highly variable with estimates ranging from 6.5 to 160 days. The overall mean half-life of clofazimine in these leprosy patients was approximately 25 days.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Clofazimine exerts a slow bactericidal effect on *Mycobacterium leprae* (Hansen's bacillus). Clofazimine inhibits mycobacterial growth and binds preferentially to mycobacterial DNA. Clofazimine also exerts anti-inflammatory properties in treating erythema nodosum leprosum reactions. However, its precise mechanisms of action are unknown.

The mechanism of action for the antimycobacterial activity of clofazimine can be postulated through its membrane-directed activity including the bacterial respiratory chain and ion transporters. Intracellular redox cycling, involving oxidation of reduced clofazimine, leads to the generation of antimicrobial reactive oxygen species (ROS), superoxide-hydrogen peroxide (H_2O_2). Secondly, interaction of clofazimine with membrane phospholipids results in the generation of antimicrobial lysophospholipids, which promote membrane dysfunction, resulting in interference with K^+ uptake. Both mechanisms result in interference with cellular energy metabolism by disrupting ATP production. Anti-inflammatory activity of clofazimine is primarily through inhibition of T lymphocyte activation and proliferation. Clofazimine may indirectly interfere with the proliferation of T cells by promoting the release of ROS and E-series prostaglandins (PGs), especially PGE2 from neutrophils and monocytes.

Measurement of the minimum inhibitory concentration (MIC) of clofazimine against leprosy bacilli *in vitro* is not yet feasible.

Cross-Resistance

Clofazimine does not show cross-resistance with dapsone or rifampin.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

Long-term carcinogenicity studies in animals have not been conducted with LAMPRENE. Results of mutagenicity studies (Ames test) were negative. There is some evidence of clastogenic potential in mice.

Impaired female fertility (reduced number of offspring and lower proportion of implantations) was observed in one study in rats receiving LAMPRENE (from 9 weeks before mating until weaning) at 50 mg/kg/day, equivalent to about 2.4 times the maximum recommended clinical dose. No non-clinical data on male fertility are available.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How supplied



Soft Gelatin Capsules 50 mg—brown, spherical

Bottles of 100.....NDC 0028-0108-01

Storage and handling

Do not store above 25°C (77°F). Protect from moisture.

Dispense in tight container (USP).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Information for Patients

- Inform patients to take LAMPRENE with meals.
- Inform patients to report abdominal pain or other gastrointestinal symptoms, such as nausea or vomiting, to their healthcare provider.
- Inform patients that LAMPRENE frequently causes a red to brownish-black discoloration of the skin as well as discoloration of the conjunctivae, tears, sweat, sputum, urine, and feces. Advise patients that skin discoloration may take several months or years to resolve after the conclusion of therapy with LAMPRENE.
- Inform patients that skin discoloration may result in psychological effects and advise them to report any symptoms of depression or suicidal ideation.
- Advise females of reproductive potential to use effective contraception while taking LAMPRENE and for at least 4 months after stopping treatment with LAMPRENE. It is also recommended that they have a pregnancy test prior to starting treatment with LAMPRENE.
- Advise males taking LAMPRENE to use a condom during intercourse while taking LAMPRENE and for at least 4 months after stopping treatment.
- Inform patients of the importance of compliance with the prescribed drug regimen in order to prevent drug resistance. Irregularity in administration of medication and poor compliance can lead to delayed and incomplete cure, and could result in infecting other people. Poor compliance can result in disease progression and ultimately result in the development of disabilities and deformities. Whenever possible, ensure that non-compliant patients receive adequate assessment, health education and supervised treatment.
- Instruct patients on the recognition of signs and symptoms of inflammatory reactions and relapses during and following completion of treatment, and instruct them regarding the importance of immediately reporting the earliest manifestations of these signs to their healthcare provider.

Distributed by:
Novartis Pharmaceuticals Corporation
East Hanover, New Jersey 07936

© Novartis

T2016-56

