

**DEEL I B****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lampren 100

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Clofazimine 100 mg.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties**

Lampren dient in combinatie met rifampicine en dapson voor de behandeling van multibacillaire lepravormen, zoals lepromateuze (LL), "borderline lepromateuze" (BL) en "mild-borderline" (BB) lepra en van erythema nodosum leprosum (ENL). Indien bij paucibacillaire lepra het vermoeden bestaat van resistentie tegen sulfonen, kan clofazimine aan de combinatie worden toegevoegd of kan dapson worden vervangen door clofazimine. Het laatste is ook van toepassing bij gebleken intolerantie voor sulfonen.

Een Multidrug therapie (MDT) is nodig om de groei van resistente stammen van M. leprae te verhinderen.

4.2 Dosering en wijze van toediening*Multibacillaire lepra (LL, BL, BB)*

Voor de behandeling van multibacillaire lepra (LL, BL, BB) geldt het volgende doseringsschema (op basis van het advies van de WHO):

Volwassenen (lichaamsgewicht circa 60 kg)

clofazimine	:	300 mg éénmaal per maand onder supervisie
	+	100 mg driemaal per week als zelfmedicatie
rifampicine	:	600 mg éénmaal per maand onder supervisie
dapson	:	100 mg éénmaal per dag als zelfmedicatie

Kinderen (<10 jaar)

Voor kinderen onder de 10 jaar moet de dosis zo nodig aangepast worden, bijvoorbeeld: rifampicine 300 mg per maand, dapson 25 mg per dag en clofazimine 100 mg eenmaal per maand plus 50 mg tweemaal per week."

Kinderen (10-14 jaar)

clofazimine 150 mg eenmaal per maand onder supervisie + 50 mg om de dag als zelfmedicatie + rifampicine 450 mg eenmaal per maand onder supervisie + dapson 50 mg eenmaal per dag als zelfmedicatie.

Duur van de behandeling

Deze gecombineerde therapie met drie geneesmiddelen moet gedurende 12 maanden lang worden voortgezet. Deze 12 maandelijkse dosis moet binnen de maximale periode van 18 maanden verbruikt zijn.

Erythema nodosum leprosum (ENL)

Volwassenen en kinderen: Wanneer de patiënt ENL ontwikkelt, moet de therapie met dapson en rifampicine onveranderd worden voortgezet, terwijl de dosis van clofazimine moet worden verhoogd tot 200-300 mg per dag, gegeven onder medische supervisie. Deze hoge dagelijkse doses mogen niet langer dan 3 maanden gegeven worden (zie "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen voor gebruik").

Wijze van gebruik

Lampren moet tijdens de maaltijd of met melk worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Bekende overgevoeligheid voor clofazimine of voor een van de hulpstoffen van Lampren 100.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lampren mag nooit alleen gebruikt worden voor de behandeling van lepra. Multidrug therapie is nodig om de groei van geneesmiddel resistentie te verhinderen.

Na langdurige behandeling met hoge doseringen kan clofazimine accumuleren in het weefsel van bijvoorbeeld de dunne darmwand en een neerslag doen ontstaan.

Enteropathie kan ontstaan als kristallen zijn neergeslagen in de lamina propria van de jejunummucosa en de mesenterische lymfeknoop, wat soms kan leiden tot obstructie van het darmkanaal. Als er gedurende de therapie gastroïntestinale klachten optreden, moet de dosis worden verminderd of het interval tussen de doses worden verlengd. De symptomen kunnen langzaam verminderen nadat de toediening van het geneesmiddel is gestaakt.

Indien diarree of braken voortduurt, moet de patiënt in het ziekenhuis worden opgenomen.

Ook kan pulmonaire pathologie optreden als gevolg van accumulatie van clofazimine kristallen.

Bij leprapatiënten, die herhaaldelijk aan buikpijn en diarree lijden en bij patiënten met lever- of nierbeschadigingen dient de behandeling met clofazimine plaats te vinden onder toezicht van een arts, met regelmatige controle van lever- en nierfunctie. Een therapie met doses van meer dan 100 mg clofazimine per dag, zoals noodzakelijk bij erythema nodosum leprosum, moet niet langer dan drie maanden duren en de behandeling moet gedurende die tijd onder toezicht van een arts plaatsvinden.

Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor het feit dat clofazimine verkleuringen van de conjunctiva, traanvocht, zweet, sputum, urine, faeces, nasale secretie, sperma, borstvoeding en een roodachtige tot bruin-zwarte verkleuring van de huid kan veroorzaken.

Patiënten moet worden verteld dat verkleuring van de huid, ondanks het feit dat deze reversibel is, kan blijven bestaan gedurende enkele maanden of jaren na het beëindigen van de behandeling met clofazimine.

De verkleuring van de huid kan leiden tot een sterk verminderde acceptatie van de therapie met name bij patiënten met een lichtere huid. Met het optreden van een depressie in deze patiënten dient rekening te worden gehouden. Een enkele maal is een suïcide, mogelijk ten gevolge van huidverkleuring door clofazimine gerapporteerd. Droge huid en ichthyosis kunnen optreden bij gebruik van clofazimine, vooral tijdens herstel van de patiënt. De klachten kunnen worden verminderd door applicatie van olie, vaseline of een verzachtende lotion met 25% ureum.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Verlaging van oestrogensecretie bij zwangere vrouwen bij gebruik van clofazimine is gemeld tot subnormale waarden in vergelijking met gezonde vrouwen bij dezelfde zwangerschapsduur. Clofazimine heeft een anticholinergische werking, wat kan leiden tot een vermindering van de zweetsecretie en een droge huid kan veroorzaken. Bij sommige patiënten heeft dit tot ichthyosis geleid. Bij toediening van clofazimine bij deze patiënten zijn verminderde lokale- (huid) en serumconcentraties vitamine A gemeten.

Mycobacteriële infecties worden frequent bij AIDS-patiënten geconstateerd en met multibacillaire lepra dient bij deze patiënten rekening te worden gehouden.

Gelijktijdige toediening van meerdere niet-antimycobacteriële medicaties met antimycobacteriële middelen zoals clofazimine is in deze populatie regel. Interacties bij deze specifieke patiëntenpopulatie zijn mogelijk. Er is melding gemaakt van een interactie van clofazimine en fenytoïne. Ook is een interactie van antimycobacteriële middelen (rifabutine of clofazimine) met fosfolipiden membranen gesuggereerd, hetgeen mogelijk ook betrekking zou kunnen hebben op de meer recente toepassing van liposomale antimycotica.

Gelijktijdige toediening met dapson kan leiden tot agranulocytose.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. In dierproeven is dit geneesmiddel schadelijk gebleken. Bij doseringen die hoger waren dan de therapeutische dosering werd in dierexperimenten foetotoxiciteit geconstateerd. De ervaring met clofazimine tijdens de zwangerschap is beperkt. Clofazimine passeert de placenta, en huidverkleuringen bij pasgeborenen zijn waargenomen. Er bestaan aanwijzingen dat bij zwangere vrouwen die clofazimine gebruiken de oestrogeensecretie verlaagd is (zie ook interacties) en het perinatale sterfterisico verhoogd. Een causale relatie met het gebruik tot clofazimine is echter nog niet vastgesteld. Clofazimine dient alleen tijdens de zwangerschap te worden gebruikt indien dit noodzakelijk wordt geacht door de arts, waarbij wordt opgemerkt dat lepra tijdens de zwangerschap verergert.

Clofazimine wordt uitgescheiden in de moedermelk, derhalve dient men voorzichtigheid te betrachten bij het toedienen van clofazimine aan zogende moeders. Huidverkleuringen bij de zuigeling zijn waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Onduidelijk zien, vermoeidheid, duizeligheid en hoofdpijn zijn waargenomen bij behandeling met clofazimine. Patiënten die last hebben van deze bijwerkingen mogen geen motorvoertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Huid en slijmvliezen

Frequent:

Roodachtige tot donkerbruine verkleuring van de huid en van de lepreuze lesies, vooral bij patiënten met een lichte huidskleur op de lichaamsdelen, die aan het licht worden blootgesteld. Verkleuring van haren. Deze verkleuring is reversibel, maar verdwijnt bij de huid dikwijls pas maanden na het beëindigen van de therapie helemaal.

Af en toe: Huiduitslag, pruritus, droge huid, ichthyosis.
 Zelden: Fotosensibiliteit, acne-achtige erupties.
 In geïsoleerde gevallen: Exfoliatieve dermatitis, hoesten en dyspnoe.

Maagdarmkanaal

Frequent: Misselijkheid, braken, buikpijn, diarree.
 Zelden: Anorexie, eosinofiele enteropathie, darmobstructie, constipatie, hepatitis, icterus.
 In geïsoleerde gevallen: Gastro-intestinale bloedingen, miltinfarct.

Ogen

Frequent/Af en toe: Verkleuring van conjunctiva, cornea en traanvocht.
 Af en toe: Droge, geïrriteerde ogen. Onduidelijk zien.
 Zelden: Pigmentatie van de macula. Subepitheliale corneale bruinige pigmentlijnen door kristalloïde afzettingen, reversibel bij staken van clofazimine.
 In geïsoleerde gevallen: Bull's eye maculopathie en gegeneraliseerde retinadegeneratie.

Centraal Zenuwstelsel

Zelden: Hoofdpijn, vermoeidheid, duizeligheid, slaperigheid, neuralgie, smaakstoornissen.
 In geïsoleerde gevallen: Depressie door huidverkleuringen.

Laboratoriumwaarden

Zelden: Verhoogde bloedsuikerwaarden, verhoogd albumine, verhoogd bilirubine en AST, eosinofilie, hypokaliëmie.

Overigen

Frequent: Verkleuring van lichaamsvloeistoffen en -secreties, bijvoorbeeld zweet, sputum, urine en faeces, verminderde zweetproductie.
 Af en toe: Gewichtsverlies.
 Zelden: Lymfadenopathie, thromboembolie, anemie, cystitis, botpijn, koorts.

4.9 Overdosering

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over de behandeling van een overdosering met clofazimine. In het geval van acute overdosering moet de maag geledigd worden d.m.v. het opwekken van braken of door maagspoeling, zonodig moeten de symptomen behandeld worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antileprotica.

Clofazimine, de werkzame stof van Lampren, oefent bij de mens een bacteriostatisch en mild bactericide effect uit op Mycobacterium leprae (de bacil van Hansen). Er komt geen kruis-resistentie voor met dapson en rifampicine, waarschijnlijk omdat clofazimine een verschillend werkingsmechanisme heeft.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en plasmaconcentraties

Maximale plasma- concentraties van het onveranderde werkzame bestanddeel worden bereikt 8-12 uur na een enkelvoudige orale dosis. Na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 200 mg clofazimine bij het ontbijt, werden gemiddelde maximale plasmaconcentraties van $0,4 \pm 0,14$ mg/l gemeten bij gezonde vrijwilligers.

Na herhaalde toediening van 100 mg clofazimine per dag aan 12 leprapatiënten, werden na 30-60 dagen ochtendconcentraties gemeten van 0,2 - 0,6 mg/l.

Verdeling

Clofazimine is sterk lipofiel en hoopt zich vooral op in vetweefsel en in de macrofagen van het reticulo-endotheliale systeem. In geval van autopsieën bij patiënten, die langdurig met clofazimine waren behandeld, werd clofazimine vooral aangetroffen in subcutaan vet, mesenteriale lymfeknopen, gal en galblaas, bijniere, milt, dunne darm, lever, spieren en botten, maar nooit in de hersenen.

Biotransformatie

Informatie over het metabolisme van clofazimine is beperkt. Er zijn drie metaboliëten, twee glucuronides, geïdentificeerd in urine.

Eliminatie

Clofazimine wordt langzaam uit het plasma geëlimineerd. De gemiddelde halfwaardetijd van de onveranderde substantie na een enkelvoudige dosis van 200 mg bij gezonde vrijwilligers is 10 ± 4 dagen. Na herhaalde dagelijkse toediening van 50 mg en 100 mg aan leprapatiënten, werd de eliminatiehalfwaardetijd aan de hand van de concentratie/tijd-curve geschat op ongeveer 25 dagen.

Niet meer dan 0,4% van de dosis wordt in de urine na 24 uur als onveranderd clofazimine teruggevonden. De urinaire metaboliëten komen overeen met ongeveer 0,6% van de dagelijkse dosis.

Karakteristieken bij patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar omtrent de farmacokinetische effecten van clofazimine m.b.t. leeftijd en nier- of leverfunctiestoornissen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- gebutyleerd hydroxytolueen (E 321);
- ethylhydroxybenzoaat (Na-zout) (E 215);
- propylhydroxybenzoaat (Na-zout) (E 217);
- p-methoxyacethofenon;
- propyleenglycol;
- koolzaadolie;
- lecitine van sojabonen;
- gehydrogeneerde olie van sojabonen
- gedeeltelijk gehydrogeneerde plantaardige oliën;
- bijenwas;
- gelatine;
- glycerol;
- citroenzuur;
- ethylvanilline;
- zwart ijzeroxide (E 172);
- rood ijzeroxide (E 172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen onverenigbaarheden bekend.

6.3 Houdbaarheid

De capsules zijn 5 jaar houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

In de originele verpakking, niet boven 25 °C en buiten het bereik van kinderen bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacon à 100 stuks.
Doordrukstrips

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Er zijn geen speciale aanwijzingen voor gebruik.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Pharma B.V.
Postbus 241
6800 LZ Arnhem.

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder:

Lampren 100, capsules 100 mg

RVG 05954

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

15 april 1970

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

De voorgestelde wijziging betreft

0.7 (R). 000

GOEDGEKEURD