

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА:

Клофазимин, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ:

Действующее вещество: клофазимин

Каждая таблетка содержит 100 мг клофазимиона.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100 мг.

Слегка коричневые, двояковыпуклые, овальной формы таблетки, покрытые пленочной оболочкой с риской на одной стороне. На поперечном разрезе таблетки от оранжевого до красного цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ:**4.1. Показания к применению**

Клофазимин показан в комбинации с другими противолепрозными препаратами для лечения лепроматозной лепры, включая резистентную к дапсону лепроматозную лепру и лепроматозную лепру, осложненную узловой лепрозной эритемой.

Для предотвращения развития лекарственной устойчивости клофазимин следует использовать только в составе комбинированной терапии для начального лечения лепроматозной (многобациллярной) лепры.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Лепроматозная лепра, чувствительная к дапсону

100 мг клофазимиона ежедневно во время еды в комбинации с двумя другими противолепрозными препаратами в течение как минимум 2 лет и, если возможно, до получения отрицательных результатов мазка кожи, с последующей монотерапией подходящим противолепрозным препаратом.

Лепроматозная лепра, резистентная к дапсону

100 мг клофазимиона ежедневно во время еды в комбинации с одним или несколькими другими противолепрозными препаратами в течение 3 лет с последующей монотерапией 100 мг клофазимиона в день.

Лепроматозная лепра, осложненная узловой лепрозной эритемой

100–200 мг в день в сочетании с базовым противолепрозным лечением и глюкокортикостероидами по клиническим показаниям. Если клофазимин применяется в дозе 200 мг, дозу снижают до 100 мг необходимо как можно скорее после достижения контроля заболевания. Дозы препарата более 100 мг в день следует применять в течение как можно более короткого периода времени и только под тщательным медицинским наблюдением.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Выбор дозы для пожилых пациентов должен быть осторожным, обычно начиная с нижнего предела диапазона доз, отражая большую частоту снижения функции печени, почек или сердца, а также сопутствующие заболевания или другую лекарственную терапию.

Пациенты с сопутствующей ВИЧ-инфекцией:

Для ВИЧ-положительных пациентов и пациентов с ослабленным иммунитетом коррекции дозы препарата не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не требуется. Следует соблюдать осторожность у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Клофазимин не следует применять у пациентов с печеночной недостаточностью (классы А, В и С по Чайлд-Пью), за исключением случаев, когда польза превышает риск.

Дети

Безопасность и эффективность клофазимина у детей не установлены.

Способ применения

Препарат принимают внутрь, не разжевывая, во время еды.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к клофазимину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Дети до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Нарушения функции печени (классы А, В и С по Чайлд-Пью), тяжелая почечная недостаточность, при одновременном применении с другими препаратами с известным потенциалом удлинения интервала QT, с субстратами CYP3A.

Особые указания

Кишечная непроходимость и другие нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

Клофазимин может накапливаться в различных органах в виде кристаллов, включая мезентериальные лимфатические узлы и гистиоциты на собственной пластинке слизистой оболочки кишечника, селезенки и печени. Отложение на слизистой оболочке кишечника может привести к кишечной непроходимости, которая может потребовать диагностической лапаротомии.

Сообщалось об инфаркте селезенки, желудочно-кишечном кровотечении и летальном исходе. Если пациент жалуется на боль в животе, тошноту, рвоту или диарею, необходимо провести соответствующее медицинское обследование и уменьшить суточную дозу клофазимина, увеличить интервал между приемами или отменить препарат. Дозы клофазимина более 100 мг в день следует назначать в течение как можно более короткого периода времени (менее 3 месяцев) и только под тщательным медицинским наблюдением.

Удлинение интервала QT

Сообщалось о случаях пируэтной тахикардии с удлинением интервала QT у пациентов, получавших лекарственные препараты, содержащие более 100 мг дневной дозы клофазимина, или в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT. В случае удлинения интервала QT и случаев пируэтной тахикардии пациент должен оставаться под медицинским наблюдением. У всех этих пациентов необходим контроль ЭКГ на предмет удлинения интервала QT и нарушений сердечного ритма.

Сообщалось также об удлинении интервала QT у пациентов, одновременно получавших клофазимин и бедаквилин в рекомендуемых дозах. Необходим контроль ЭКГ у пациентов, одновременно принимающих клофазимин и бедаквилин, и прекращение приема клофазимина, если отмечается клинически значимая желудочковая аритмия или если интервал QTc составляет 500 мс или больше. В случае возникновения обморока, необходимо сделать ЭКГ для выявления удлинения интервала QT.

Изменение цвета кожи и биологических жидкостей и другие кожные реакции

Сообщалось, что изменение цвета кожи в результате терапии клофазимином приводит к депрессии и суициду.

Клофазимин вызывает изменение цвета кожи от оранжево-розового до коричневатого-черного, а также изменение цвета конъюнктивы, слез, пота, мокроты, мочи и кала у 75-100% пациентов. Пациентам следует сообщить, что изменение цвета кожи, хотя и обратимое, может исчезнуть через несколько месяцев или лет после окончания терапии

препаратом. Необходимо следить за депрессией или суицидальными мыслями во время терапии клофазимином.

Другие кожные реакции, связанные с терапией клофазимина, включают ихтиоз, сухость кожи и зуд.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Влияние клофазимина на субстраты CYP3A

Одновременное применение с клофазимином может повысить концентрацию препаратов, являющихся субстратами CYP3A4/5, что может повысить риск токсичности этих препаратов. Следовательно, следует проявлять осторожность при одновременном применении клофазимина и субстратов CYP3A.

Взаимодействие с препаратами, удлиняющими интервал QT

Сообщалось об удлинении интервала QT и желудочковой тахикардии типа «пируэт» у пациентов, получавших клофазимин в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT, такими как бедаквилин. Необходим контроль ЭКГ при применении клофазимина с другими препаратами, которые, как известно, удлиняют интервал QT.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщинам с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины с репродуктивным потенциалом должны пройти тест на беременность до начала лечения клофазимином.

Исследования на животных показали, что клофазимин может оказывать неблагоприятное воздействие на плод. Женщинам репродуктивного потенциала следует использовать эффективные методы контрацепции (методы, которые приводят к менее 1% вероятности наступления беременности) при применении клофазимина во время лечения и в течение не менее 4 месяцев после прекращения лечения клофазимином.

Мужчинам, принимающим клофазимин, следует использовать презервативы во время полового акта во время лечения и в течение не менее 4 месяцев после прекращения лечения.

Беременность

Опыт применения клофазимина во время беременности ограничен. Кожа младенцев, рожденных женщинами, получавшими клофазимин во время беременности, была глубоко пигментирована при рождении.

Исследования на животных не выявили доказательств тератогенности, но при высоких дозах были отмечены неблагоприятные воздействия на плод (эмбриотоксичность и фетотоксичность).

Клофазимин следует применять во время беременности только в том случае, если потенциальная польза оправдывает риск для плода.

Лактация

Клофазимин выделяется с грудным молоком. Изменение цвета кожи наблюдалось у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании от матерей, получавших клофазимин.

Фертильность

Нарушение фертильности у особей женского пола наблюдалось в одном исследовании у крыс, получавших клофазимин. Доклинические данные о мужской фертильности отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Специальных исследований по изучению влияния клофазимина на способность управлять транспортом и работать с механизмами не проводилось. При применении клофазимина сообщалось о головокружении, снижении остроты зрения, тошноте, усталости и головной боли. Пациентам, испытывающим такие нежелательные реакции, не рекомендовано управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Следующие серьезные побочные реакции более подробно обсуждаются в другом разделе (см. раздел 4.4.):

- кишечная непроходимость и другие нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта;
- удлинение интервала QT;
- изменение цвета кожи и биологических жидкостей и другие кожные реакции;
- психологические последствия изменения цвета кожи.

Резюме нежелательных реакций

Были выявлены следующие побочные реакции, связанные с применением клофазимина. Поскольку об этих побочных реакциях сообщалось из разных исследований, эти побочные реакции нельзя напрямую сравнивать с частотой клинических испытаний другого препарата, и они могут не отражать частоту, наблюдаемую на практике.

Нежелательные реакции, возникающие более чем у 1% пациентов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: эозинофилия, инфаркт селезенки, анемия, лимфаденопатия.

Нарушения метаболизма и питания: анорексия, гипокалиемия.

Психические нарушения: депрессия и случаи самоубийства, вторичные по отношению к обесцвечиванию кожи.

Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, сонливость, головная боль, невралгия, нарушение вкуса.

Нарушения со стороны органа зрения: макулопатия типа «бычий глаз», снижение остроты зрения, пигментация конъюнктивы и роговицы из-за отложений кристаллов клофазимина, глазная сухость, жжение в глазах, глазной зуд, раздражение.

Нарушения со стороны сосудов: тромбоэмболия, сосудистая боль.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: изменение цвета мокроты.

Желудочно-кишечные нарушения: боль в животе и эпигастрии, диарея, тошнота, рвота, желудочно-кишечное кровотечение, непроходимость кишечника, запор, эозинофильный энтерит, изменение цвета кала.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит, желтуха, увеличение печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: пигментация от розового до коричневатого-черного цвета, ихтиоз и сухость кожи, сыпь и зуд, фототоксичность, эритродермия, угревая сыпь, монилиальный хейлоз, изменение цвета пота.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: боль в костях.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: изменение цвета мочи, цистит.

Общие нарушения и реакции в месте введения: утомляемость, лихорадка, отек.

Лабораторные и инструментальные данные: потеря веса, повышенный уровень сахара в крови, повышенная скорость оседания эритроцитов, повышение уровня альбумина, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня общего билирубина.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с

целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9 Передозировка

Лечение

Нет конкретных данных о лечении передозировки клофазимина. Тем не менее, в случае передозировки, необходимо вызвать рвоту или провести промывание желудка, и следует применять поддерживающее симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакологические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, активные в отношении микобактерий; противолепрозные средства.

Код АТХ: J04BA01.

Фармакодинамика

Клофазимин является антимикобактериальным препаратом, оказывает медленное бактерицидное действие на *Mycobacterium leprae* (бациллы Хансена). Клофазимин ингибирует рост микобактерий и преимущественно связывается с ДНК микобактерий. Клофазимин также проявляет противовоспалительные свойства при лечении реакций узловой лепрозной эритемы. Однако точные механизмы его действия неизвестны.

Механизм действия антимикобактериальной активности клофазимина можно постулировать через его мембранно-направленную активность, включая бактериальную дыхательную цепь и переносчики ионов. Внутриклеточный окислительно-восстановительный цикл, включающий окисление восстановленного клофазимина, приводит к образованию активных форм кислорода (АФК), супероксида перекиси водорода (H_2O_2). Во-вторых, взаимодействие клофазимина с мембранными фосфолипидами приводит к образованию противомикробных лизофосфолипидов, которые способствуют дисфункции мембран, что приводит к нарушению захвата K^+ . Оба механизма приводят к вмешательству в клеточный энергетический метаболизм, нарушая выработку АТФ. Противовоспалительная активность клофазимина проявляется в первую очередь за счет ингибирования активации и пролиферации Т-лимфоцитов. Клофазимин может косвенно препятствовать пролиферации Т-клеток, способствуя высвобождению АФК и простагландинов (ПГ) серии Е, особенно ПГЕ₂ из нейтрофилов и моноцитов.

Клофазимин не проявляет перекрестной резистентности с дапсоном и рифампицином.

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

Абсорбция клофазимина у больных лепрой колеблется от 45% до 62%. Средние концентрации клофазимина в сыворотке крови у больных лепрой, получавших клофазимин в дозах 100 и 300 мг в сутки, составляли 0,7 мкг/мл и 1 мкг/мл соответственно.

Влияние пищи на всасывание

Время достижения максимальной концентрации клофазимина в плазме крови ($T_{\max}$) снижается с 12 до 8 часов при приеме пищи по сравнению с приемом натощак.

Распределение

Клофазимин является липофильным препаратом и кумулируется преимущественно в жировой ткани и в клетках ретикулоэндотелиальной системы. Он поглощается макрофагами по всему телу. Кристаллы клофазимина обнаружены преимущественно в брыжеечных лимфатических узлах, надпочечниках, подкожно-жировой клетчатке, печени, желчи, желчном пузыре, селезенке, тонком кишечнике, мышцах, костях и коже.

Клофазимин связывается с альфа- и прежде всего с бета-липопротеинами в сыворотке, и связывание было насыщаемым при концентрациях в плазме примерно 10 мкг/мл. Связывание с гамма-глобулином и альбумином было незначительным.

Метаболизм

Информация о метаболизме клофазимина ограничена. Три метаболита клофазимина были обнаружены в моче после многократного перорального приема клофазимина.

Выведение

После однократного приема клофазимина 300 мг выведение неизмененного клофазимина и его метаболитов в 24-часовом сборе мочи было незначительным. Часть препарата, извлеченная из фекалий, может представлять собой экскрецию с желчью. Небольшое количество также выводится с мочрой, кожным салом и потом.

Средний период полувыведения клофазимина составляет приблизительно 25 дней (диапазон от 6,5 до 160 дней) после многократного перорального приема 50 или 100 мг клофазимина у больных лепрой.

Клинически значимых различий в фармакокинетике клофазимина при одновременном применении с бедаквилином, циклосерином, дапсоном, этионамидом, парааминосалициловой кислотой, пиразинамидом и пиридоксином не наблюдалось. У пациентов, получавших высокие дозы клофазимина (300 мг в сутки) и изониазида (300 мг в сутки), были обнаружены повышенные концентрации клофазимина в плазме и моче, хотя концентрация в коже была ниже, однако клинические последствия неизвестны.

Не наблюдалось клинически значимых различий в фармакокинетике следующих препаратов при одновременном применении с клофазимином: дапсона или рифампицина.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- полиоксил 35 касторовое масло;
- повидон-K25;
- полисорбат-80;
- бетадекс;
- целлюлоза микрокристаллическая тип 101;
- кремния диоксид коллоидный;
- кросповидон;
- натрия стеарилфумарат.

Готовая водорастворимая оболочка таблетки 15 мг, в % (гипромеллоза бсР – 67,00 %; триацетин – 7,00 %; титана диоксид – 22,39 %; краситель железа оксид красный – 0,49 %; краситель железа оксид желтый – 3,12%).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 50 или 100 таблеток в банку полимерную без мембраны из полипропилена с навинчивающейся крышкой.

На банку наклеивают этикетку из самоклеящегося материала.

Банку полимерную вместе с инструкций по медицинскому применению помещают в пачку из картона. Пачки картонные помещают в ящик из картона гофрированного. На ящик наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ФармКонцепт»

171261, Тверская обл., район Конаковский, пгт Редкино, ул. Заводская, д. 1Б

тел./факс: +7 (499) 703-51-15

электронная почта: redkino@pharmconcept.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ФармКонцепт»

171261, Тверская обл., район Конаковский, пгт Редкино, ул. Заводская, д. 1Б

тел./факс: +7 (499) 703-51-15

электронная почта: redkino@pharmconcept.ru

8. НОМЕРА РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Клофазимин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационнокоммуникационной сети «Интернет» <http://eес.eaeunion.org/>