FICHA TÉCNICA

LAMPREN®

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Lamprén cápsulas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene: 100 mg de clofazimina (DCI).

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de gelatina blanda de color marrón.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Lamprén está indicado en el tratamiento de las formas multibacilares de lepra lepromatosa (LL), borderline-lepromatosa (BL), mid-borderline (MB), asociado a rifampicina y dapsona. Asimismo está indicado en el tratamiento del eritema nudoso leproso ("reacción leprosa de tipo 2").

4.2 Posología y forma de administración

Lamprén se administra combinado con rifampicina y dapsona (véase apartado 4.4.).

La OMS recomienda para el tratamiento de la lepra las siguientes pautas:

Adultos

Lepra multibacilar (LL, BL, MB):

Lamprén 300 mg una vez al mes bajo supervisión +100 mg en días alternos + rifampicina 600 mg una vez al mes bajo supervisión + dapsona 100 mg una vez al día.
Este tratamiento triple combinado se administrará durante 12 meses. El tratamiento debe completarse dentro de un periodo máximo de 18 meses.

Eritema nudoso leproso (ENL):

En las personas con ENL grave que no respondan a corticoides o en los que los corticoides estén contraindicados, se administrará Lamprén a dosis de 300 mg al día repartidos en 3 dosis de 100 mg. La administración de Lamprén no deberá prolongarse más de 12 meses.

Pacientes de edad avanzada:

La evidencia clínica indicaría que no es necesario un régimen posológico especial, aunque deberá tenerse en cuenta una posible insuficiencia hepática o renal concurrente.

Método de administración

Para asegurar el máximo de absorción Lamprén deberá tomarse con las comidas o con leche.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a clofazimina o a los excipientes de Lamprén.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Nunca deberá utilizarse Lamprén en régimen de monoterapia para el tratamiento de la lepra. La terapia multifarmacológica es necesaria para prevenir la emergencia de resistencia al fármaco.

Advertencias

Después de la administración prolongada de altas dosis, clofazimina puede acumularse en los tejidos, p. ej., en la pared del intestino delgado, y precipitar. Se puede desarrollar una enteropatía si los cristales se depositan en lámina propia de la mucosa yeyunal y nódulos linfáticos mesentéricos, produciendo algunas veces obstrucción intestinal. Si durante el tratamiento se desarrollan síntomas gastrointestinales, la dosis debería reducirse o prolongarse el intervalo entre dosis. Los síntomas pueden remitir lentamente al retirar el fármaco.

En el caso de vómitos o diarrea persistentes, el paciente debería ser hospitalizado.

Las cápsulas de Lamprén, por contener butilhidroxitolueno como excipiente puede ser irritante de ojos, piel y mucosas. Asimismo por contener glicerol como excipiente puede ser perjudicial a dosis elevadas, pudiendo provocar dolor de cabeza, molestias de estómago y diarrea.

Precauciones

Si es posible, los enfermos de lepra que padezcan dolores abdominales y diarrea, así como los que tengan una lesión hepática o renal, no deberán tratarse con Lamprén. Si el tratamiento es necesario, estos pacientes deberán mantenerse bajo control médico.

Dosis diarias superiores a 100 mg de Lamprén deberían darse el menor tiempo posible (máximo 12 meses) y solo bajo control médico.

El médico debe ser consciente que la coloración de la piel debida a Lamprén puede causar depresión (se han comunicado dos casos de depresión con suicidio). Los pacientes deben ser advertidos que puede causar coloración de la conjuntiva, fluido lacrimal, sudor, esputo, orina, heces, secreciones nasales, semen, leche, y coloración rojiza a marrón oscura de la piel. El paciente también debería ser informado que, aunque esta coloración de la piel sea reversible, puede tardar algunos meses o años en desaparecer después de finalizar el tratamiento con Lamprén.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aún cuando se ha visto que Lamprén puede aumentar la excreción urinaria de dapsona, este aumento no parece tener relevancia clínica. Asimismo existen datos que sugieren que dapsona disminuye la actividad antiinflamatoria de clofazimina, aspecto que no ha podido ser confirmado.

La clofazimina reduce la absorción de rifampicina, en los enfermos de lepra, incrementando el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima y prolongando la semivida de eliminación

sin modificar el área bajo la curva y la concentración máxima alcanzada, motivo por el que se considera que carece también de relevancia clínica.

En pacientes tratados con dosis elevadas de clofazimina (300 mg diarios) e isoniacida (300 mg diarios), se detectaron elevadas concentraciones de clofazimina en plasma y orina, aunque las concentraciones halladas en piel fueron menores.

4.6 Embarazo y lactancia

El test de Ames y los test citogénicos no detectaron ninguna actividad mutagénica en pacientes tratados con Lamprén. No se detectó ningún efecto teratogénico en conejos ni en ratas tratadas con dosis de clofazimina entre 8 y 25 veces la dosis usual en humanos. Sin embargo, con dosis entre 12 y 25 veces las administradas en humanos, se observó retraso en la osificación del cráneo y fetotoxicidad en el ratón.

La experiencia con Lamprén en el embarazo es limitada. Aún cuando el tratamiento debería evitarse en la medida de lo posible durante el primer trimestre del embarazo, éste no deberá interrumpirse ya que la enfermedad suele agravarse durante el embarazo. La clofazimina atraviesa la barrera placentaria y se ha observado coloración de la piel de los recién nacidos.

Asimismo clofazimina se excreta en la leche materna y puede producir coloración de la piel de los lactantes, por lo que sólo debe administrarse en mujeres en periodo de lactancia si el beneficio supera el riesgo.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

Se ha comunicado disminución de la visión, cansancio y cefaleas bajo tratamiento con Lamprén. Los pacientes que experimenten estas reacciones adversas no deberán conducir vehículos ó manejar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Estimación de frecuencias: >10% frecuente, >1-10% ocasional, >0,001-1% rara, <0,001% casos aislados.

Piel y anejos
Frecuentes: coloración entre rojiza y marrón oscura de la piel y de las lesiones leprosas, principalmente en las zonas expuestas a la luz en pacientes de tez clara, y cambios en la coloración del cabello (en el 75-100 % de pacientes). Esta coloración es reversible, aunque en el caso de la piel puede tardar en desaparecer algunos meses al finalizar el tratamiento. Ictiosis y sequedad de la piel.
Ocasionales: rash, prurito.
Raras: fotosensibilidad, erupciones acneiformes.

Tracto gastrointestinal
Frecuentes: náuseas , vómitos, dolor abdominal, diarrea (en 40-50 % de pacientes).
Raras: anorexia, enteropatía eosinofílica.
Casos aislados: obstrucción intestinal.

Ojos

Frecuentes a ocasionales: cambios de coloración de la conjuntiva**,** córnea y fluido lacrimal.
Ocasionales: ojos secos e irritados. Disminución de la visión.
Raras: pigmentación de la mácula. Líneas pigmentadas oscuras en el subepitelio corneal debidas a depósitos de cristal, reversible después de discontinuar el tratamiento.

Sistema Nervioso Central
Raras: dolor de cabeza, cansancio.
Casos aislados: depresión debido a la coloración de la piel.

Valores de laboratorio
Raras: niveles de glucemia elevados.

Otros
Frecuentes: cambios de coloración de fluidos corporales y secreciones, p.ej. sudor, esputo, orina, heces.
Ocasionales: pérdida de peso.
Casos aislados: infarto de bazo, linfadenopatía.

4.9 Sobredosis

No se han comunicado datos específicos para el tratamiento de la sobredosificación con Lamprén. En caso de sobredosificación aguda el estómago debe vaciarse provocando el vómito ó realizando un lavado gástrico y tratamiento sintomático según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico
Otros antiinfecciosos, incluidos leprostáticos.

Mecanismo de acción
Clofazimina ejerce en el hombre un efecto bacteriostático y débilmente bactericida sobre el *Mycobacterium leprae* (M.leprae, bacilo de Hansen). No se conoce totalmente su mecanismo de acción sobre la bacteria. Clofazimina aparece unida principalmente al ADN micobacterial e inhibe su crecimiento y la replicación de la micobacteria.

No existe resistencia cruzada entre la clofamizina y la dapsona y la rifampicina, probablemente porque la clofazimina tiene distinto mecanismo de acción. Sólo se han comunicado casos aislados de *M.leprae* resistente a clofazimina.

Efectos farmacodinámicos
La concentración mínima inhibitoria de clofazimina para el M. Leprae en tejido de ratón se ha estimado entre 0,1 y 1 μg por gramo; una distribución tisular desigual impide un cálculo más exacto. En pacientes con lepra lepromatosa, el efecto antibacteriano global de Lamprén es comparable al de dapsona. Sin embargo, el inicio de la actividad antibacteriana de Lamprén sólo puede demostrarse tras aproximadamente 50 días de tratamiento.

La clofazimina también presenta un efecto antiinflamatorio, que puede contribuir a la eficacia de Lamprén controlando las reacciones ENL.

La terapia multifarmacológica (MDT) debe utilizarse para impedir que aparezcan cepas resistentes a M. leprae.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y concentraciones plasmáticas
La clofazimina se absorbe con relativa lentitud. La biodisponibilidad de la suspensión micronizada en una base de aceite y cera es de hasta 70 % tras una dosis de 100 mg, y decrece con dosis más altas. Las concentraciones plasmáticas máximas de la sustancia activa inalterada se alcanzan entre 8-12 horas después de una dosis oral única. La administración del fármaco con alimento incrementa la biodisponibilidad en términos de AUC (área bajo la curva concentración-tiempo) en aproximadamente el 60 %, y tiende a acelerar la magnitud de la absorción. Tras la administración a voluntarios sanos de una dosis oral única de 200 mg de clofazimina en el desayuno, la media de concentración máxima fue de 861 (± 289) pmol/g.
Cuando la clofazimina se toma con el estómago vacío, la concentración plástica máxima es aproximadamente un 20 % más baja.
Después de administración repetida de clofazimina a pacientes con lepra, a dosis diarias de 50 y 100 mg, después de 42 días consecutivos se midieron concentraciones matinales medias de 580 pmol/g y 910 pmol/g, respectivamente. Durante este período de tiempo no se alcanzaron las concentraciones en estado estacionario.

Distribución
La clofazimina es muy lipófila y se acumula principalmente en el tejido adiposo y en macrófagos del sistema reticuloendotelial. Tras tratamiento a largo plazo, se ha detectado clofazimina en los siguientes órganos, tejidos y fluidos corporales: grasa subcutánea, nódulos linfáticos mesentéricos, bilis y vesícula biliar, suprarrenales, bazo, intestino delgado, hígado, tejido muscular, huesos y piel, pero nunca en el cerebro. No parece que la clofazimina atraviese la barrera hemato-encefálica intacta.
La clofazimina atraviesa la barrera placentaria y pasa a leche materna en suficiente cantidad para colorear la leche.

Biotransformación
La información sobre el metabolismo de la clofazimina es limitada. Tres metabolitos, dos glucurónidos han sido identificados en la orina.

Eliminación
La clofazimina se elimina lentamente del plasma. La semivida de eliminación media de la sustancia inalterada, tras una dosis de 200 mg en voluntarios sanos es de 10,6 (± 4,0) días. Después de administración repetida a pacientes con lepra de 50 y 100 mg diarios, la semivida de eliminación estimada a partir de la curva concentración/tiempo fue de aproximadamente 25 días.

La clofazimina inalterada se excreta por vía biliar principalmente en las heces. Durante 3 días un promedio del 35 % de la dosis se recupera. No más del 0,4 % de la dosis se encuentra en la orina como clofazimina inalterada después de 24 horas. Los metabolitos urinarios suponen aproximadamente un 0,6 % de la dosis diaria.

Características de los pacientes
No se han determinado los efectos de la insuficiencia renal o hepática, o de la edad en la farmacocinética de la clofazimina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de carcinogénesis a largo plazo en animales con clofazimina. No se ha detectado actividad mutagénica en el test de Ames. Tampoco se han observado efectos teratogénicos en la descendencia de ratas y conejos tratados durante la preñez con clofazimina a dosis de hasta 50 mg/kg/día y 15 mg/kg/día, respectivamente. Sin embargo, hubo evidencia de fetotoxicidad en ratón a dosis de 50 mg/kg/día, y algún retraso en la osificación fetal de los huesos del cráneo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Aceite de colza, lecitina de soja, butilhidroxitolueno (E 321), ácido cítrico, propilenglicol, mezcla de ceras, etilvainillina, etil-parahidroxibenzoato de sodio (E 215), propil-hidroxibenzoato de sodio (E 216), negro óxido de hierro (E 172), rojo óxido de hierro (E 172), gelatina, glicerol (E 422) y p-metoxiacetofenona.

6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida

6.3 Período de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Proteger de la humedad, almacenar por debajo de 30 ºC.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Frascos de HPDE. Cada envase contiene 100 cápsulas.

6.6 Instrucciones de uso/manipulación

Las cápsulas deben tragarse enteras preferiblemente junto con las comidas.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Farmaceutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013 - Barcelona (España)

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

48.886

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

17 febrero 1970

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2001