

## ANNEXE I

### RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION

LAMPRENE 50 mg, capsule molle

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Clofazimine .....50,00 mg

Pour les excipients, voir 6.1

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des formes multibacillaires de la lèpre (maladie de Hansen) en association avec la dapsonne et la rifampicine : index bacillaire  $\geq 1 +$ , soit 1 à 10 bacilles ou plus dans 100 champs à l'examen microscopique d'un prélèvement, ou, présence de plus de 5 lésions cutanées spécifiques.

La polychimiothérapie (association de clofazimine, rifampicine et de dapsonne, notamment) est nécessaire pour prévenir l'apparition de souches résistantes de *Mycobacterium leprae*.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

### ***Posologie***

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

Pour le traitement de la lèpre multibacillaire, l'OMS recommande les schémas posologiques suivants :

#### *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 ;
- dapsonsone : 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 ;
- dapsonsone : 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/semaine ;
- rifampicine : 300 mg/1 fois par mois (J1) sous surveillance ;
- dapsonsone : 25 mg/j.

Cependant, des rythmes d'administration autres que celui qui est préconisé par l'OMS sont possibles.

Ce traitement triple doit être administré au moins 12 mois.

### ***Mode d'administration***

Il est recommandé de prendre ce médicament au cours des repas ou avec du lait pour assurer une absorption maximum.

#### **4.3 Contre-indications**

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas d'antécédents d'hypersensibilité à la clofazimine ou à l'un des constitutants de ce médicament.

#### **4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi**

##### ***Mises en garde***

Après des administrations prolongées de fortes doses, la clofazimine peut s'accumuler dans les tissus, [la paroi de l'intestin grêle (petit intestin)], et précipiter. Des entéropathies peuvent être observées en cas de présence de cristaux dans la lamina propria de la muqueuse jéjunale et dans les ganglions lymphatiques mésentériques, conduisant parfois à une obstruction intestinale.

Si des troubles gastro-intestinaux surviennent pendant le traitement, il faut réduire la dose ou espacer les prises. Les symptômes peuvent régresser lentement à l'arrêt du traitement. En cas de diarrhée ou de vomissements persistants, il faut hospitaliser le malade.

##### ***Précautions particulières d'emploi***

Il faut éviter autant que possible de prescrire ce médicament aux patients souffrant de douleurs abdominales et de diarrhées ou qui présentent une atteinte hépatique ou rénale.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

##### **Dapsone**

Lors de l'administration concomitante de clofazimine et de dapsone, on a observé chez certains patients une augmentation transitoire de l'excrétion urinaire de dapsone, même si l'administration de clofazimine ne semble pas retentir de façon cliniquement pertinente sur la pharmacocinétique de la dapsone.

##### **Rifampicine**

La biodisponibilité de la rifampicine n'est pas affectée par la prise concomitante de clofazimine.

### **Isoniazide**

Lors de l'emploi concomitant de doses élevées de clofazimine (300 mg/j) et d'isoniazide (300 mg/j), on a mesuré des concentrations de clofazimine plus élevées dans le plasma mais plus faibles dans la peau.

### **Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR**

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

## **4.6 Grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Aucune activité mutagène n'a été mise en évidence avec le test de Ames ; en revanche, des anomalies chromosomiques ont été observées avec d'autres tests.

Des aberrations chromosomiques sont rapportées chez des souris allaitées par des femelles traitées par la clofazimine. Ces effets s'expliquent par la fixation du produit sur l'ADN, mise en évidence par ailleurs.

Aucun effet tératogène n'a été observé chez le lapin ou le rat à des doses de clofazimine 8 à 25 fois supérieures aux doses utilisées chez l'homme. Cependant, à des doses 12 à 25 fois supérieures à celles qui sont administrées à l'homme, un retard d'ossification crânienne et une fœtotoxicité ont été observés chez la souris.

L'expérience de la prise de ce médicament chez la femme enceinte est très limitée. La clofazimine traverse le placenta et une coloration de la peau chez le nouveau-né a été observée. Ce médicament ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si le bénéfice attendu justifie le risque éventuel. L'OMS recommande cependant la poursuite du traitement avec ce médicament car il est observé une exacerbation de la maladie de Hansen pendant la grossesse.

### **Allaitement**

La clofazimine passe dans le lait maternel et des troubles de la pigmentation de la peau peuvent apparaître chez l'enfant. Ce médicament ne doit pas être administré chez la femme allaitante sauf si l'indication est formelle.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

En raison des risques de troubles de la vision tels que altération de la vision périphérique et de l'adaptation à la vision de jour et de nuit, et des risques de somnolence liés à la prise de ce médicament, il convient d'en avertir les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### **Peau et phanères**

Fréquemment : chez les sujets à peau claire, pigmentation rougeâtre à brun foncé de la peau, en particulier sur les zones découvertes et sur les lésions cutanées ; chez les sujets à peau noire, cette pigmentation peut prendre une couleur gris-noirâtre. Ces troubles sont réversibles, mais souvent la pigmentation cutanée ne disparaît complètement que plusieurs mois voire, plusieurs années, après l'arrêt du traitement. Possibilité de pigmentation définitive sur d'anciennes lésions.

Sécheresse de la peau, ichtyose.

Occasionnellement : prurit, éruption cutanée.

Rarement : photosensibilité, éruptions acnéiformes.

##### **Tractus gastro-intestinal**

Fréquemment : vomissements, douleurs abdominales, diarrhée.

Rarement : anorexie, entéropathie, nausées.

Cas isolés : occlusion intestinale.

##### **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 périphérique et de l'adaptation à la vision de jour et de nuit..

Rarement : pigmentation de la macula ou de la cornée, réversible à l'arrêt du traitement.

##### **Système nerveux central**

Rarement : céphalées, asthénie, somnolence.

Cas isolés : dépression due à la coloration cutanée.

##### **Test de laboratoire**

Rarement : élévation de la glycémie .

### Autres

Fréquemment : coloration de la sueur, coloration du lait, des expectorations, de l'urine et des fèces.

Occasionnellement : perte de poids.

Cas isolés : lymphœdème, infarctus splénique, érythrodermie, agranulocytose, torsades de pointe, acidose métabolique.

En raison de la présence d'huile de soja et de lécithine de soja, risque de survenue de réaction d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaire).

## **4.9 Surdosage**

Il est recommandé d'effectuer une vidange gastrique par vomissements provoqués ou lavage.

Un traitement symptomatique sera prescrit si nécessaire.

## **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **ANTI-MYCOBACTERIES**

(J : anti-infectieux).

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

La clofazimine exerce chez l'homme un effet bactériostatique sur *Mycobacterium leprae* (bacille de Hansen). Son mécanisme d'action précis sur la mycobactérie reste à définir. La clofazimine semble se lier de préférence à l'ADN de la mycobactérie : elle inhibe la réplication de l'ADN et la croissance de la bactérie.

Il n'existe pas de mécanisme de résistance croisée avec la dapsonne et la rifampicine ; cela est probablement dû à un mode d'action différent. Des résistances à la clofazimine n'ont été reportées que dans des cas isolés.

La concentration minimum inhibitrice calculée dans des tissus de souris est de 0,1 à 1 µg/g.

L'activité antimicrobienne de la clofazimine est lente et peut seulement être démontrée après environ 50 jours de traitement.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après une prise orale unique sous forme de capsule (qui contient de la clofazimine sous forme microcristalline en suspension dans une cire huileuse), le pic plasmatique de la clofazimine est atteint en 8 à 12 heures. L'ingestion simultanée d'aliments augmente la biodisponibilité en termes d'aire sous la courbe de 60 %. Après l'administration d'une dose unique de 200 mg au petit-déjeuner, les concentrations plasmatiques moyennes mesurées chez les sujets sains sont de 861 ( $\pm$  289) pmol/g. Quand la clofazimine est administrée à jeun, le pic de concentration plasmatique diminue approximativement de 20 %.

Lors d'administrations répétées de 50 et 100 mg de clofazimine une fois par jour, les concentrations plasmatiques minimales (avant la prise quotidienne) mesurées chez des patients après 42 jours de traitement ont été respectivement de 580 et 910 pmol/g.

### Distribution

La clofazimine est fortement lipophile et s'accumule principalement dans le tissu adipeux et les macrophages du système réticulo-endothélial.

La clofazimine ne semble pas passer la barrière hémato-encéphalique.

La clofazimine traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait maternel, auquel elle peut donner une coloration rougeâtre.

### Métabolisme

Le métabolisme de la clofazimine chez l'homme n'est pas complètement élucidé. Trois métabolites, dont deux glucuroconjugués ont été détectés dans les urines de patients traités.

### Élimination

L'élimination de la clofazimine est lente. Chez le sujet sain après administration unique de 200 mg, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de la clofazimine a été de 10,6 ( $\pm$  4,0) jours.

Chez des malades, après administration répétée de 50 et 100 mg/j, la demi-vie a été estimée aux alentours de 25 jours.

La clofazimine est excrétée dans la bile sous forme inchangée, puis dans les fèces où l'on retrouve en 3 jours environ 35 % de la dose administrée.

L'excrétion urinaire de la clofazimine inchangée ne dépasse pas 0,4 % de la dose administrée. L'excrétion urinaire des métabolites représente environ 0,6 % de la dose quotidienne.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Aucune étude de carcinogénicité à long terme n'a été menée avec la clofazimine. Aucune activité mutagène n'a été détectée avec le test de Ames ; en revanche, des anomalies chromosomiques ont été observées avec d'autres tests.

Des aberrations chromosomiques sont rapportées chez des souris allaitées par des femelles traitées par la clofazimine. Ces effets s'expliquent par la fixation du produit sur l'ADN mise en évidence ailleurs.

Aucun effet tératogène n'a été observé sur la progéniture des rats et des lapins traités à des doses respectives de 50 mg/kg/jour et 15 mg/kg/jour de clofazimine pendant la période de gestation. Cependant, une fœtotoxicité a été mise en évidence chez la souris à des doses supérieures à 50 mg/kg/jour avec parfois un retard d'ossification crânienne.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Butylhydroxytoluène, acide citrique anhydre, propylèneglycol, huile de colza, lécithine de soja, 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

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet

### **6.3 Durée de conservation**

5 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température inférieure à 25°C.

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenance du récipient**

100 capsules en flacon (PE) avec fermeture par un bouchon à vis (PE) inviolable.

## **6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation, et l'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

NOVARTIS PHARMA S.A.S.  
2-4 rue Lionel Terray  
92500 RUEIL MALMAISON

## **8. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

560 281-5 : 100 capsules molles en flacons (PE)

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I