

# TITLE - MILTEFOSINE / IMPAVIDO MEDICATION PATIENT INFORMATION IN KOREAN

Disclaimer : Document presented by [www.911GlobalMeds.com](http://www.911GlobalMeds.com)



Source : USFDA

Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.  
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED  
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

처방 정보의 하이라이트 이 하이라이트에는 IMPAVIDO를 안전하고 효과적으로 사용하는 데 필요한 모든 정보가 포함되어 있지 않습니다. IMPAVIDO에 대한 전체 처방 정보를 참조하십시오.

IMPAVIDO(밀테포신) 캡슐, 경구용 초기 미국 승인:  
2014

**경고: 태아 독성 완전한 박스 경고에 대한 전체 처방 정보를 참조하십시오.**

IMPAVIDO는 태아에게 해를 끼칠 수 있습니다. 인간의 권장 용량보다 낮은 용량으로 밀테포신을 투여한 동물에서 태아 사망 및 최기형성이 발생했습니다. 임파비도를 임산부에게 투여하지 마십시오. IMPAVIDO를 처방하기 전에 가임 여성의 혈청 또는 소변 임신 테스트를 받으십시오.

가임 여성에게 치료 중과 치료 후 5개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 조언합니다(4.1, 5.1, 8.1, 8.8, 13.1).

## ----- 표시 및 사용법-----

IMPAVIDO는 성인과 청소년에게 사용되는 항조충증 약물입니다. ≥12세 체중이 ≥30kg(66파운드)의 치료:

- 다음으로 인한 내장 리슈마니아증 리슈마니아 도노바니(1).
- 피부 리슈마니아증으로 인한 *Leishmania braziliensis*, *Leishmania guyanensis*, 그리고 리슈마니아 파나멘시스(1).
- 점막 리슈마니아증으로 인한 리슈마니아 브라질리엔시스(1). **사용 제한:** 리슈마니아 임상 시험에서 평가된 좋은 역학 데이터를 기반으로 했습니다. 동일한 응답에 지리적 변동이 있을 수 있습니다. 리슈마니아 IMPAVIDO에 대한 중(1, 14). IMPAVIDO의 기타 치료에 대한 효능 리슈마니아 증은 평가되지 않았습니다.

## ----- 용법 및 투여-----

위장관계 이상반응을 개선하기 위해 음식과 함께 투여한다.

- 30~44kg: 연속 28일 동안 1일 2회 50mg 캡슐 1개(2).
- 45kg 이상: 연속 28일 동안 1일 3회 50mg 캡슐 1개(2).

## ----- 제형 및 용량-----

경구 사용을 위한 각 IMPAVIDO 캡슐에는 50mg의 밀테포신(3)이 포함되어 있습니다.

## ----- 금기사항-----

- 임신(4.1, 8.1, 8.8, 13.1).
- 쇼그렌-라르손 증후군(4.2, 12.3).
- 밀테포신 또는 그 첨가제(4.3)에 과민증.

## ----- 경고 및 주의사항-----

- 배태자 독성. 임산부에게는 사용하지 마십시오. 치료를 시작하기 전에 소변 또는 혈청 임신 검사를 받으십시오. 가임 여성에게 효과적인 피임법을 사용하도록 조언하십시오(Boxed Warning, 5.1, 8.1, 8.8, 13.1).
- 생식 효과. Miltefosine은 수컷 랫드에서 고환 위축과 생식 능력 장애를 일으키고 암컷 랫드에서 생식력 장애를 일으켰습니다. 동물 연구에서 생식 독성에 대해 환자에게 알리고 인간 생식 능력에 대한 잠재적 영향이 적절하게 평가되지 않았음을 알립니다(13.1).
- 신장 효과. 치료 중 및 치료 종료 후 4주 동안 혈청 크레아티닌을 모니터링합니다(5.3, 6.1).
- 간 효과. 치료 중 트랜스아미나제와 빌리루빈을 모니터링합니다(5.4, 6.1).
- 위장 효과. 수분 섭취를 권장합니다(5.5).
- 혈소판 감소증. 내장 리슈만편모충증에 대한 치료 중 혈소판 수를 모니터링합니다(5.6, 6.1).
- 경구 피임약의 흡수. 구토 및/또는 설사가 발생하면 대체 피임법을 사용하도록 조언합니다(5.7).
- 스티븐스-존슨 증후군. IMPAVIDO(5.8)를 중단하십시오.

## ----- 이상 반응-----

- 환자의 2% 이상에서 발생하는 이상반응으로는 메스꺼움, 구토, 설사, 두통, 식욕 감퇴, 현기증, 복통, 가려움증, 졸음, 트랜스아미나제 상승 및 크레아티닌 상승이 있습니다(6.1).

의심되는 이상 반응을 보고하려면 **Paladin Therapeutics Inc.**  
(1-888-550-6060) 또는 FDA(1-800-FDA-1088) 또는 [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)에 문의하십시오.

## ----- 약물 상호작용-----

- IMPAVIDO는 시험관 내에서 인간 시토크롬 P450 효소를 억제하지 않았습니다.
- IMPAVIDO는 위에서 시토크롬 3A 활성을 유도하지 않았습니다(7, 12.3).

## ----- 특정 집단에서의 사용-----

- 임신: 임파비도는 임신 중에 사용해서는 안 됩니다. 가임 여성은 처방 전에 소변 또는 혈청 임신 검사를 받으십시오(4.1, 5.1, 8.1, 8.8, 13.1).
- 수유부: 산모에 대한 약물의 중요성에 따라 약물 또는 수유를 중단하십시오. IMPAVIDO 요법(8.3) 후 5개월 동안 모유 수유를 피하십시오.
- 가임기 여성 및 남성: 여성에게 치료 중 및 치료 후 5개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 조언합니다. 환자에게 동물의 생식 독성에 대해 알리고 인간의 생식 능력 장애 가능성이 적절하게 평가되지 않았음을 알립니다(5.1, 5.2, 8.8).

환자 상담 정보 및 약물 지침은 17을 참조하십시오.

전체 처방 정보: 내용\* 경고: 태아 독성

- 1 표시 및 사용법
- 2 복용량 및 투여 복용량 형태 및 금기 사항
- 3
- 4
  - 4.1 임신
  - 4.2 쇼그렌-라르손-증후군
  - 4.3 과민증
- 5 경고 및 주의사항
  - 5.1 배태자 독성
  - 5.2 생식 효과
  - 5.3 신장 효과
  - 5.4 간 영향
  - 5.5 위장 효과
  - 5.6 혈소판 감소증
  - 5.7 경구 피임약의 흡수
  - 5.8 스티븐스-존슨 증후군 이상 반응
- 6 응
  - 6.1 임상 시험 경험
  - 6.2 시판 후 경험 약물 상호 작용
- 7

- 8 특정 집단에서의 사용
  - 8.1 임신
  - 8.3 수유부
  - 8.4 소아용
  - 8.5 노인용
  - 8.6 신장 장애
  - 8.7 간 장애
  - 8.8 생식 능력의 암컷과 수컷 과다 복용
- 10
- 11 설명
- 12 임상약리학
  - 12.1 작용 메커니즘
  - 12.3 약동학
  - 12.4 미생물학
- 13 비임상 독성학
  - 13.1 발암, 돌연변이, 생식 능력 손상
  - 13.2 동물 독성학 및/또는 약리학 임상 연구
- 14
  - 14.1 내장 리슈만편모충증의 치료
  - 14.2 피부 리슈마니아증의 치료
  - 14.3 점막 리슈만편모충증의 치료 환자 상담 정보 제공/
- 16 보관 및 취급 방법
- 17
  - 17.1 투여 지침
  - 17.2 생식 능력의 암컷과 수컷

\* 전체 처방 정보에서 누락된 항목 또는 하위 항목은 나열되지 않습니다.

## 전체 처방 정보

### 경고: 태아 독성

IMPAVIDO는 태아에게 해를 끼칠 수 있습니다. 사람이 권장하는 용량보다 낮은 용량으로 밀테포신을 투여한 동물에서 태아 사망 및 최기형성이 발생했습니다. 임파비도를 임산부에게 투여하지 마십시오. IMPAVIDO를 처방하기 전에 가임 여성의 혈청 또는 소변 임신 테스트를 받으십시오. 가임기 여성은 임파비도 요법 중 및 요법 후 5개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 조언해야 합니다. [금기 사항(4.1), 경고 및 주의 사항(5.1), 특정 집단에서의 사용(8.1, 8.8) 및 비임상 독성학(13.1) 참조].

## 1 표시 및 사용법

IMPAVIDO(밀테포신) 캡슐은 성인 및 청소년에게 표시됩니다. ≥12세 이상 체중 30kg 이상:

- 다음으로 인한 내장 리슈마니아증 *Leishmania donovani* [임상 시험(14.1) 참조].
- 다음으로 인한 피부 리슈마니아증 *리슈마니아 브라질리엔시스*, *리슈마니아 가야넨시스*, 그리고 *Leishmania panamensis* [임상 시험(14.2) 참조].
- 다음으로 인한 점막 리슈마니아증 *Leishmania braziliensis* [임상 시험(14.3) 참조].

### 사용 제한:

- *리슈마니아* IMPAVIDO를 평가하는 임상 시험에서 연구된 종은 역학 데이터를 기반으로 했습니다. [임상 시험(14.1, 14.2) 참조].
- 동일한 환자의 임상 반응에 지리적인 차이가 있을 수 있습니다. *리슈마니아* IMPAVIDO에 종 [임상 시험(14.1, 14.2) 참조].
- IMPAVIDO의 기타 치료에 대한 효능 *리슈마니아* 종은 평가되지 않았습니다.

## 2 용법 및 투여

치료 기간은 연속 28일입니다. 위장관계 이상반응을 개선하기 위해 음식과 함께 투여한다.

표 1: 밀테포신 복용량

무게	복용량 및 투여
30kg ~ 44kg	1일 2회 50mg 캡슐 1개를 음식과 함께(아침 및 저녁 식사)
45kg 이상	1일 3회 50mg 캡슐 1개를 음식과 함께(아침, 점심, 저녁 식사)

## 삼 투여 형태 및 강도

IMPAVIDO® (miltefosine) 경구 캡슐은 흰색 잉크를 사용하여 캡슐 본체에 "PLB"가 인쇄되고 캡에 "MILT 50"이 각인된 불투명한 빨간색 경질 젤라틴 캡슐입니다. 각 캡슐에는 50mg의 밀테포신이 들어 있습니다.*[설명(11), 제공/보관 및 취급 방법(16) 참조].*

## 4 금기 사항

### 4.1 임신

IMPAVIDO는 태아에게 해를 끼칠 수 있습니다. 임파비도는 임산부에게 금기입니다. 임파비도를 처방하기 전에 소변 또는 혈청 임신 테스트를 받으십시오.*[특정 집단에서의 경고 및 사용(8.1) 참조].*

### 4.2 쇼그렌-라르손-증후군

IMPAVIDO는 Sjögren-Larsson-Syndrome이 있는 환자에게 금기입니다.*[임상 약리학(12.3) 참조].*

### 4.3 과민증

IMPAVIDO는 밀테포신 또는 IMPAVIDO 부형제에 과민증이 있는 환자에게 금기입니다.

## 5 경고 및 주의사항

### 5.1 배태자 독성

Miltefosine은 태아에 해를 끼칠 수 있습니다. 사망 및 최기형성을 포함한 배태자 독성은 짝짓기 전, 임신 초기 및 기관 형성 동안 최대 인간 권장 용량(MRHD)보다 낮은 용량으로 miltefosine을 투여한 동물에서 관찰되었습니다. 임산부에게 IMPAVIDO를 사용하지 마십시오. 가임 여성에게 임파비도를 처방하기 전에 소변 또는 혈청 임신 검사를 받으십시오. 가임 여성에게 임파비도 요법 중 및 요법 완료 후 5개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 조언*[박스형 경고, 금기 사항(4.1) 및 특정 집단에서의 사용(8.1, 8.8) 참조].*

### 5.2 생식 효과

*안*

Miltefosine은 체표면적 비교에 근거한 MRHD의 각각 약 1.0 및 0.2배의 용량에서 쥐의 생식능력 장애와 개의 가역적 난포 폐쇄증 및 발육부전을 유발했습니다.*[비임상 독성학(13.1) 참조].* 인간 여성의 생식 능력에 미치는 영향은 공식적으로 연구되지 않았습니다.

## 남성

Miltefosine은 MRHD의 약 0.4배 용량에서 쥐의 생존 정자 수 감소와 생식 능력 장애를 유발했습니다.*[비임상 독성학(13.1) 참조]*. MRHD의 약 1.0배인 더 높은 용량의 쥐는 고환 위축과 생식 능력 장애를 일으켰으나 약물 투여가 끝난 후 10주 동안 완전히 회복되지 않았습니다.

IMPAVIDO 치료 중 음낭 통증 및 사정 중 사정 감소 또는 부재가 보고되었습니다.*[이상반응(6.2) 참조]*. IMPAVIDO가 인간 남성의 생식 능력에 미치는 영향은 적절하게 연구되지 않았습니다.

여성과 남성에게 동물의 수태능 소견을 알리고 IMPAVIDO 요법으로 인한 인간의 수태능 장애 가능성은 적절하게 평가되지 않았음을 알립니다.

## 5.3 신장 효과

피부, 점막 및 내장 리슈만편모충증의 치료에서 IMPAVIDO를 평가한 임상 시험에서 혈청 크레아티닌(Cr)의 상승이 나타났습니다. 이 약 투여 중 및 치료 종료 후 4주 동안 IMPAVIDO를 투여받는 환자에서 매주 신기능 모니터링*[이상반응(6.1) 참조]*.

## 5.4 간 영향

내장 리슈만편모충증의 치료에서 임파비도를 평가한 임상 시험에서 간 트랜스아미나제(ALT, AST) 및 빌리루빈의 상승이 관찰되었습니다. 임파비도를 투여받는 환자에서 치료 중 간 트랜스아미나제(ALT, AST) 및 빌리루빈을 모니터링합니다.*[이상반응(6.1) 참조]*.

## 5.5 위장 효과

구토 및/또는 설사는 IMPAVIDO 투여 중에 흔히 발생하며 체적 고갈을 초래할 수 있습니다. 체적 고갈을 피하기 위해 수분 섭취를 장려하십시오.*[이상반응(6.1) 참조]*.

## 5.6 혈소판 감소증

내장 리슈만편모충증으로 치료받은 환자에서 치료 중 혈소판 감소증이 보고되었습니다. 내장 리슈만편모충증 치료 중 혈소판 수 모니터링*[이상반응(6.1, 6.2) 참조]*.

## 5.7 경구 피임약의 흡수

IMPAVIDO 치료 중 발생하는 구토 및/또는 설사는 경구 피임약의 흡수에 영향을 미치므로 그 효능을 손상시킬 수 있습니다. IMPAVIDO 요법 중 구토 및/또는 설사가 발생하면 여성에게 추가적인 비호르몬 또는 대체 효과적인 피임법을 사용하도록 조언하십시오.

## 5.8 스티븐스-존슨 증후군

IMPAVIDO 치료 중 스티븐스-존슨 증후군이 보고되었습니다. 치료 중 박리성 또는 수포성 발진이 관찰되면 임파비도를 중단하십시오. [이상반응(6.1) 참조].

## 6 이상 반응

임상시험은 매우 다양한 조건에서 수행되기 때문에 한 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율은 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며 실제 관찰된 비율을 반영하지 않을 수 있습니다.

### 6.1 임상 시험 경험

#### 내장 리슈마니아증

인도에서 12세 이상의 환자를 대상으로 한 3상 시험이 수행되었습니다. 299명의 환자(남성 211명, 여성 88명)는 28일 동안 2.5mg/kg/day의 목표 용량으로 경구 임파비도(체중이 25kg 미만인 경우 50mg 캡슐 1일 1회 및 50mg 캡슐)를 받았습니다. 체중이 25kg 이상인 경우 1일 2회). 환자는 12세에서 64세 사이였습니다. 체중 범위는 15~67kg(평균 체중 38.6kg)이고 BMI 범위는 8.2~24(평균 16.1)입니다. 99명의 환자에게 15회 용량으로 1mg/kg/day amphotericin B deoxycholate를 격일로 정맥 주사했습니다. 암포테리신 B에 비해 IMPAVIDO를 투여받은 남성의 통계적으로 유의미한 비율이 더 높았습니다.

IMPAVIDO를 투여받은 환자의 1% 미만이 사망했으며(2/299) 암포테리신 B를 투여받은 환자는 사망하지 않았습니다. 심각한 이상반응은 IMPAVIDO 투여자의 2%(6/299)와 암포테리신 B 투여자의 1%(1/99)에서 보고되었습니다. 약 3%의 환자가 부작용으로 인해 각 치료군에서 치료를 중단했습니다. IMPAVIDO와 관련되거나 관련 가능성이 있는 것으로 생각되는 심각한 이상 반응 및 약물 중단으로 이어지는 이상 반응에는 스티븐스-존슨 증후군, 흑색변 및 혈소판 감소증, 관절염 및 피부 발진, CTCAE가 포함되었습니다.<sup>1</sup>4등급 설사(1일 10회 이상) 및 CTCAE 4등급 고빌리루빈혈증(정상 상한치의 10배 이상).

표 2: 임파비도를 투여받는 내장 리슈만편모충증 환자의 2% 이상에서 발생한 치료 긴급 이상반응

시스템 오르간 클래스 우선 기간	임파비도 N = 299	암포테리신 B 데옥시콜레이트 N = 99
위장 장애		
설사	61(20.4%)	6(6.1%)
구토	113 (37.8%)	20 (20.0%)
일반 장애		
무력증	19(6.3%)	4 (4.0%)
대사 및 영양 장애		
식욕 감소	69(23.1%)	22 (22.2%)

<sup>1</sup>이상반응에 대한 공통 용어 기준

이 연구에서 크레아티닌(Cr) 상승은 치료 종료 시 IMPAVIDO 투여군의 약 10%와 암포테리신 B 투여군의 40%에서 기준선보다 1.5배 이상 증가했습니다. 각 부문의 피험자의 10%는 6개월 추적 조사에서 기준선보다  $\geq 1.5$ 배 이상 Cr 상승이 있었습니다. Cr 상승으로 인해 치료를 중단한 IMPAVIDO 수혜자는 없었습니다.

치료 중 트랜스아미나제의 상승은 IMPAVIDO 투여자의 최대 절반과 암포테리신 B 투여자의 최대 1/3에서 발생했습니다. 상승을 경험한 IMPAVIDO 치료 환자의 각각 94% 및 6%에서 상승이 경미한 ( $< 3x$  ULN) 또는 중등도( $3-5x$  ULN)였습니다. 트랜스아미나제의 상승으로 인해 치료를 중단한 환자는 없었습니다.

치료 종료 시점에 IMPAVIDO 투여군의 62% 및 2.4%, 암포테리신 B 투여군의 54% 및 2%에서 각각 혈소판 수가 150,000 미만 및 50,000 미만이었습니다.

### 피부 리슈마니아증

피부 리슈만편모충증의 치료에 대한 IMPAVIDO의 효능은 콜롬비아와 과테말라에서 실시된 1건의 위약 대조 시험과 볼리비아와 브라질에서 각각 실시된 2건의 비교 시험에서 평가되었습니다. 위약 대조 시험에서 12세 이상의 환자 89명에게 2.5mg/kg/day의 목표 IMPAVIDO 용량을 28일 동안 투여했고 44명(44명)에게 위약을 투여했습니다. 비교 시험에서 12세 이상의 환자 120명에게 2.5mg/kg/day의 목표 IMPAVIDO 용량을 28일 동안 투여했으며 58명의 환자에게 20mg/kg/day 5가 안티몬을 투여했습니다( 메글루민)을 20일 동안 비경구적으로 투여합니다.

표 3: 다음에서 발생하는 이상반응 $\geq$ 위약 대조 시험에서 IMPAVIDO 치료를 받은 12세 이상의 피부 리슈마니아증 환자의 2%

시스템 오르간 클래스 우선 기간	임파비도 N = 89	위약 N = 44
귀 및 미로 장애		
멀미	26 (29.2%)	10 (22.7%)
위장 장애		
복통	10 (11.2%)	3 (6.8%)
설사	7 (7.9%)	2(4.5%)
메스꺼움	32 (35.9%)	5 (11.1%)
구토	4(4.5%)	0
일반 및 관리 부위 장애		
불쾌	3(3.4%)	1 (2.3%)
발열	5(5.6%)	2(4.5%)
신경계 장애		
현기증	4(4.5%)	0
두통	25 (28.1%)	10 (22.7%)
졸림	3(3.4%)	0
피부 및 피하 조직 장애		
가려움증	4(4.5%)	0

표 4: 2개의 비교 시험에서 IMPAVIDO로 치료받은 12세 이상의 피부 리슈마니아증 환자의 2% 이상에서 발생한 이상반응

시스템 오르간 클래스 우선 기간	임파비도 N = 120	메글루민 N = 58
위장 장애		
복통	9(7.5%)	3(5.2%)
설사	18 (15.0%)	3(5.2%)
메스꺼움	50 (41.7%)	3(5.2%)
구토	33 (27.5%)	0
감염 및 감염		
림프관염	7 (5.8%)	0
대사 및 영양 장애		
식욕 감소	13 (10.8%)	4 (5.8%)
신경계 장애		
현기증	15 (12.5%)	4 (6.9%)
피부 및 피하 조직 장애		
가려움증	7 (5.8%)	0

위약 대조 시험에서 IMPAVIDO 피험자 12/89명(13.4%)은 치료 종료 시점에 위약 피험자 2/44명 (4.5%)과 비교하여 기준선보다 1.5~3배 높은 Cr 증가를 보였습니다. 비교 시험에서 IMPAVIDO 또는 5가 안티몬을 투여받은 피험자 중 비슷한 비율로 치료 후 3개월과 6개월에 Cr이 기준선보다 높게 상승했습니다(약 5%). 2개의 활성 대조 시험에서 IMPAVIDO 피험자의 약 25%와 5가 안티몬 피험자의 11%에서 치료 종료 시 기준선보다 1.5-3배 높은 Cr 상승이 있었습니다. 치료 종료 시 정상 상한치를 초과하는 AST 및 ALT 증가 빈도는 IMPAVIDO 및 위약 투여군에서 유사했습니다(약 5%).

IMPAVIDO 그룹에서 2% 미만의 발생률에서 관찰된 기타 이상반응으로는 빈혈, 림프절병증, 복부 팽만, 변비, 연하곤란, 고창, 피로, 권태감, 농양, 봉와직염, 종기, 감각이상, 고환 통증, 고환 종창, 스티븐스-존슨 증후군, 두드러기, 발진, 농피증.

## 6.2 시판 후 경험

전 세계적으로 IMPAVIDO를 사용하는 동안 다음과 같은 이상반응이 확인되었습니다. 이러한 반응은 불확실한 규모의 모집단에서 자발적으로 보고되기 때문에 빈도를 안정적으로 추정하거나 약물 노출과의 인과 관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아닙니다.

*혈액 및 림프계 장애:* 혈소판감소증, 무과립구증

*위장 장애:* 멜레나

*일반 장애:* 전신부종, 말초부종



간담도 장애: 황달

신경계 장애: 발작

생식 기관 및 유방 장애: 음낭 통증, 사정량 감소, 사정 없음.

혈관 장애: 비출혈

## 7 약물 상호 작용

시험관 내동물 대사 연구에 따르면 밀테포신은 주요 인간 시토크롬 P450 효소의 활성을 현저하게 유도하거나 억제하지 않았습니다.[임상 약리학(12.3) 참조]. 약물 수송체와 상호작용하는 밀테포신의 가능성은 평가되지 않았습니다.

## 8 특정 집단에서의 사용

### 8.1 임신

임신 카테고리 D

#### 위험 요약

IMPAVIDO는 태아에게 해를 끼칠 수 있습니다. 인간 임신 데이터는 이용 가능하지 않지만, 최대 권장 인간 용량(MRHD)의 0.06배 및 0.2배인 용량으로 기관 형성 동안 경구 밀테포신을 투여한 랫트 및 토끼의 배태자 연구에서 사망 및 최기형성을 포함한 배태자 독성이 관찰되었습니다. 신체 표면적(BSA) 비교를 기반으로 합니다. 수태능 연구에서 임신 7일째까지 MRHD의 0.3배 용량으로 miltefosine을 투여한 암컷 랫드의 수태능 연구에서 수많은 내장 및 골격 태아 기형이 관찰되었습니다. 임파비도를 임신부에게 투여하지 마십시오.

#### 임상 고려 사항

임신 중 내장 리슈만편모충증은 산모에게 생명을 위협할 수 있으며 자연 유산, 수직 전파로 인한 선천성 질환, 재태 연령 신생아에 비해 작음, 중증 빈혈을 비롯한 태아에 불리한 결과를 초래할 수 있습니다. 임신 중에 피부 리슈만편모충증은 더 크고 비정형적으로 나타나는 병변으로 나타날 수 있으며 조산 및 사산을 포함한 유해한 태아 결과에 대한 위험 증가와 관련될 수 있습니다.

#### 동물 데이터

초기 배아 발달(임신 6일차부터 15일차까지) 동안 랫트 배태자 독성 연구에서 밀테포신 투여는  $\geq 1.2$  mg/kg/day(BSA 비교에 기초한 MRHD의 0.06배)의 용량에서 사망 및 최기형성을 포함한 배태자 독성을 유발했습니다. 기형 유발 효과에는 발달되지 않은 대뇌, 두개골의 내강을 채우는 출혈성 액체, 구개열 및 전신 부종이 포함됩니다. 2.4 mg/kg/day 이상(BSA 비교에 기초한 MRHD의 0.2배)의 기관 형성 동안(임신 6일부터 18일까지) 토끼에서 miltefosine을 경구 투여한 토끼에서 배태자 독성이 관찰되었습니다. 쥐와 토끼 모두에서 밀테포신 용량  $\geq 6.0$  mg/kg/day(쥐와 토끼에 대한 BSA 비교에 기초한 MRHD의 0.3 또는 0.6배)에서 생존 가능한 새끼가 없었습니다.

쥐를 대상으로 한 별도의 암컷 수태능 연구에서 짝짓기 4주 전부터 임신 7일까지 밀테포신을 6.81mg/kg/day 이상(BSA 비교에 따라 MRHD의 0.3배) 투여했을 때 수많은 내장(기형 대뇌 구조, 확장 심실은 갈색 종괴, 기형 척수, 기형 및 기형 눈, 뇌하수체, 내이 부재) 및 골격(구개열, 흉추 중심의 아령 모양 골화, 현저하게 확대된 두개골 뼈, 현저하게 확장된 봉합사) 태아 기형으로 가득 차 있습니다.

[금기 사항(4.1), 비임상 독성학(13.1) 참조].

### 8.3 수유부

IMPAVIDO가 모유에 존재하는지 여부는 알려져 있지 않습니다. 많은 약물이 모유에 존재하고 임파비도는 수유 중인 영아에서 심각한 이상반응을 일으킬 가능성이 있기 때문에 수유부에게 투여하는 약물의 중요성을 고려하여 수유를 중단할지 또는 약물을 중단할지 결정해야 합니다. 임파비도 치료 후 5개월 동안은 모유수유를 피해야 합니다.

### 8.4 소아용

12세 미만의 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다. 어린 쥐는 성인 쥐보다 밀테포신 유발 효과, 특히 망막 및 신장 효과에 더 민감했습니다.[표시 및 사용법 참조 (1)].

### 8.5 노인용

IMPAVIDO의 임상 연구에는 65세 이상의 피험자가 젊은 피험자와 다르게 반응하는지 확인하기에 충분한 수의 피험자가 포함되지 않았습니다.

### 8.6 신장 장애

혈청 크레아티닌 또는 BUN 수치가 있는 환자  $\geq$  정상 상한치의 1.5배는 임상시험에서 제외하였다. 신장 장애 환자에서 밀테포신의 약동학은 연구되지 않았습니다.

### 8.7 간 장애

혈청 ALT 또는 AST 수치가 있는 환자  $\geq$  정상 및 빌리루빈 수치 상한의 3배  $\geq$  정상 상한의 2배는 임상 연구에서 제외하였다. 간 장애 환자에서 밀테포신의 약동학은 연구되지 않았습니다.

### 8.8 생식 능력의 암컷과 수컷

#### 피임

IMPAVIDO는 임신 중에 사용하면 태아에 해를 끼칠 수 있습니다. 가임 여성에게 임파비도 요법 중 및 요법 완료 후 5개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 조언[박스형 경고, 경고 및 주의사항(5.1) 및 특정 집단에서의 사용(8.1) 참조].

IMPAVIDO 치료 중 발생하는 구토 및/또는 설사는 경구 피임약의 흡수에 영향을 미칠 수 있으므로 그 효능을 손상시킬 수 있습니다. 경구 피임약을 사용하는 여성에게 치료 중 구토 및/또는 설사가 발생하는 경우 임파비도 치료 중 효과적인 피임법을 추가로 사용하거나 다른 효과적인 피임법을 사용하도록 조언합니다.[경고 및 예방 조치(5.7) 참조].

## 불모 안

Miltefosine은 MRHD의 약 1.0배와 0.2배의 용량에서 쥐의 생식능력 장애를 일으키고 개에서 가역적인 난포 폐쇄증과 발정을 유발했습니다.[경고 및 주의사항(5.2), 비임상 독성학(13.1) 참조]. IMPAVIDO가 인간 여성의 생식 능력에 미치는 영향은 공식적으로 연구되지 않았습니다.

## 남성

Miltefosine은 MRHD의 약 0.4배 용량에서 쥐의 생존 정자 수 감소와 생식 능력 장애를 유발했습니다.[경고 및 주의사항(5.2), 비임상 독성학(13.1) 참조]. MRHD의 약 1.0배인 더 높은 용량의 쥐는 고환 위축과 생식 능력 장애를 일으켰으나 약물 투여가 끝난 후 10주 동안 완전히 회복되지 않았습니다. IMPAVIDO가 인간 남성의 생식 능력에 미치는 영향은 적절하게 연구되지 않았습니다.

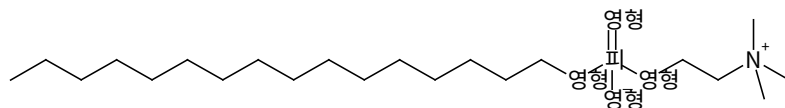
여성과 남성에게 동물의 수태능 소견을 알리고 IMPAVIDO 요법으로 인한 수태능 장애의 가능성이 적절하게 평가되지 않았음을 알립니다.

## 10 과다복용

구토, 설사 및 복통의 일반적인 부작용은 과다 복용의 경우 발생할 수 있습니다. 신장 기능 손상의 위험을 방지하기 위해 적절한 수분 공급을 시행하고 필요에 따라 전해질을 교체하십시오. 밀테포신은 소변으로 약간만 배설되기 때문에 강제 이뇨는 밀테포신 배설을 증가시키지 않습니다. 위장 세척은 가치를 알 수 없습니다. 밀테포신 과다 복용을 치료하기 위한 특정 해독제는 알려져 있지 않습니다.

## 11 설명

IMPAVIDO 캡슐에는 항염증제인 밀테포신(miltefosine) 활성 성분이 함유되어 있습니다. 밀테포신의 화학명은 2-[[[(헥사데실옥시)히드록시포스페닐]옥시]-N,N,N트리메틸에틸암모늄 내부염입니다. Miltefosine은 물, 0.1N HCl 또는 NaOH, 메탄올 및 에탄올에 자유롭게 용해되는 백색 분말입니다. C의 실험식을 갖는다.<sub>21</sub>시간<sub>46</sub>아니<sub>4</sub>분자량이 407.6이고 다음 구조식을 갖는 P:



비활성 성분은 콜로이드성 이산화규소, 미정질 셀룰로오스, 유당 일수화물, 활석 및 마그네슘 스테아레이트입니다. 캡슐 껍질에는 젤라틴, 이산화티타늄, 산화제이철, 정제수가 들어 있습니다.

## 12 임상약리학

### 12.1 작용 메커니즘

Miltefosine은 항리슈마니아제입니다. [임상 약리학(12.4) 참조].

### 12.3 약동학

IMPAVIDO로 28일 동안 치료받은 내장 및 피부 리슈만편모충증 환자에서 밀테포신의 약동학적 매개 변수는 표 5에 나열되어 있습니다. 밀테포신의 긴 반감기(> 6일)로 인해 최저 혈장 농도는 정상 상태에 도달하지 않는 것으로 나타났습니다. 치료 종료 시(즉, 28일째).

표 5: 내장 및 피부 리슈만편모충증이 있는 성인 환자에 대한 경구 캡슐 투여 후 밀테포신에 대한 평균(%CV) 약동학적 매개 변수

	정량	최대 ( $\mu\text{g/mL}$ )	최대 (시간)	AUC <sub>0-12시</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	$t_{1/2,\alpha}$ ( $\text{h}$ )	$t_{1/2,\beta}$ ( $\text{h}$ )
내장 리슈마니아증 (23일째)	50mg BID(4주) <sup>†</sup>	66.2 (28.5)	7(2-12)	636 (26.7)	6.4 (31.1)	
	50mg BID(1주)/ 50mg TID(3주) <sup>‡</sup>	75.9 (17.6)	4 (2-8)	486 (18.1)	8.5 (28.9)	
피부 리슈마니아증 <sup>¶</sup> (27일째)	50mg TID(4주)	37.3 (22) <sup>‡</sup>		295 (22) <sup>‡</sup>	6.8 (5.8) <sup>지,아</sup>	30.7 (18.3) <sup>지,아</sup>

a: 청소년( $\geq 12$ 세)/성인, kg당 평균 용량은 3.1mg/kg/day b: 청소년( $\geq 12$ 세)/성인, kg당 평균 용량은 3.6mg/kg/day c: 성인, 평균 용량 kg당 1.8 mg/kg/day

d: 중앙값(범위)

e: AUC<sub>0-12시</sub>입찰, AUC<sub>0-8시간</sub>TID용

예:  $t_{1/2,\alpha}$  = 분포 단계 반감기;  $t_{1/2,\beta}$  = 말기 제거 단계 반감기 g: 모집단 PK 모델에 기초한 추정치

h: 평균(% 표준 오차)

### 흡수

밀테포신의 절대 생체이용률은 결정되지 않았습니다. 내장 리슈만편모충증 환자에서 IMPAVIDO 캡슐의 경구 투여 후 최대 밀테포신 농도는 많은 환자에서 다음 투여 직전에 도달하여 투여 간격 동안 밀테포신의 흡수가 진행될 수 있음을 나타냅니다.

### 분포

miltefosine의 분포는 인간에서 연구되지 않았습니다. 초원심분리법으로 평가한 miltefosine의 인간 혈장 단백질 결합은 약물 농도 범위 0.1~10µg/mL에서 98%였습니다. 쥐에서 방사능 [<sup>14</sup>C] 밀테포신은 신장, 간, 비장에서 방사능 흡수가 가장 높은 단일 및 반복 경구 투여 후에 널리 분포된다. 태반 전이 및 우유로의 배설은 조사되지 않았습니다.

## 대사 및 배설

아니 *시험관 내* 15개의 다른 인간 시토크롬 P450 효소(1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5, 3A17)에 의한 산화 대사가 관찰되었고, .4A

인간 간세포에서 느린 대사 분해가 나타날 수 있으며, 그 결과 밀테포신 분자의 포스포리파제 D 유사 분열에 의해 콜린이 방출됩니다. 밀테포신의 지방 알코올 함유 단편은 팔미트산으로 산화된 후 지방산 대사에 들어갈 수 있습니다. 이 산화는 지방 알데하이드 탈수소효소 활성의 유전적 결함으로 인해 발생하는 쇼그렌-라르손 증후군 환자에서 차단됩니다. IMPAVIDO는 Sjögren-Larsson-Syndrome이 있는 환자에게 금기입니다. *[금기 사항(4.2) 참조]*.

최대 약 40µg/mL 밀테포신에서 검사된 시토크롬 P450 효소의 시간 또는 대사 의존적 억제의 증거가 거의 또는 전혀 없었습니다.

밀테포신의 경구 투여는 랫드에서 에리트로마이신의 탈메틸화 활성화에 의해 분석된 간 CYP3A 함량을 현저하게 유도하지 않았다.

내장 리슈만편모충증 환자에서 투여량의 <0.2%가 소변으로 배설되었습니다.

## 12.4 미생물학

### 행동의 메커니즘

miltefosine의 특정 작용 방식 *리슈마니아* 종은 불명. 밀테포신의 작용 기전은 막 지질, 시토크롬 c 산화효소 억제(미토콘드리아 기능) 및 세포자멸사 유사 세포사를 포함한 지질(인지질 및 스테롤)과의 상호작용을 포함할 가능성이 있습니다.

### 활동 시험관 내 그리고 생체 내

Miltefosine은 항리슈마니아 활성을 가지고 있습니다. *시험관 내* 그리고 임상 감염에서 *[임상 연구 (14) 참조]*. 다른 감도 *리슈마니아* 종뿐만 아니라 다양한 변종 *리슈마니아* 밀테포신에 대한 좋은 지리적 지역에 따라 다를 수 있습니다.

### 약물 내성

*시험관 내* 연구는 밀테포신에 대한 내성 발달의 가능성을 보여줍니다. 일부 변종 *엘. 브라질리엔시스* miltefosine에 대한 고유 내성이 확인되었습니다. 그러나 이러한 관찰의 임상적 관련성은 알려져 있지 않습니다.

약물 내성은 miltefosine 축적의 감소로 인한 것일 수 있습니다. *리슈마니아* ABC 수송체 P-당단백질의 과발현에 의해 매개되는 약물 유출의 증가 및/또는 밀테포신 수송체 및 그 베타 소단위. 한 연구에서 재발 환자의 분리주에서 수송체 유전자의 돌연변이가 보고되었습니다. 그러나 이러한 발견의 임상적 관련성은 알려져 있지 않습니다.

## 13 비임상 독성학

### 13.1 발암, 돌연변이, 생식 능력 손상

변이원성/발암성: 밀테포신은 AMES-Salmonella test, DNA amplification test, chromosomal aberration test에서 음성 *시험관 내*, UDS-테스트 *생체내/시험관내*, 및 구강 마우스 소핵 검사 *생체 내*. V 79 포유류 세포 HPRT 유전자 돌연변이 검사는 용량 의존성 없이 돌연변이 빈도의 증가를 보였다. 모든 돌연변이 유발성 테스트 결과를 고려할 때, V 79 HPRT 테스트에서 단일 양성 결과는 인간에 대한 돌연변이 유발성 위험과 관련하여 독성학적 관련성이 없는 것으로 간주됩니다.

발암성 연구는 수행되지 않았습니다. 52주간의 쥐의 경구 독성 연구에서 이 약을 매일 투여한 수컷 쥐 30마리 중 3마리에서 고환 라이디히 세포 선종이 관찰되었습니다. 21.5 mg/kg/일 밀테포신(BSA 비교에 기초한 MRHD의 1.0배). 사람에게 대한 밀테포신의 발암 가능성은 알려져 있지 않습니다.

수컷 쥐를 대상으로 한 Segment I 수태능 연구에서 8.25 mg/kg 이상의 일일 경구 투여량(BSA 비교 기준 MRHD의 0.4배)을 투여한 쥐에서 고환 위축, 생존 정자 수 감소, 수정 능력 손상이 관찰되었습니다. 이러한 결과는 10주의 회복 기간 내에 가역적이었지만, 테스트된 최고 용량인 21.5mg/kg/day(BSA 비교에 기초한 MRHD의 1.0배)에서는 효과가 완전히 가역적이지 않았습니다.

쥐를 대상으로 한 암컷 수태능 연구에서, 21.5mg/kg의 고용량(BSA 비교에 기초한 MRHD의 1.0배)에서 자궁내막 또는 발정기의 발정 주기 정지가 발생했습니다. 6.81 및 21.5 mg/kg의 용량(BSA 비교에 기초하여 각각 MRHD의 0.3 및 1.0배)에서 배아 및 태아 흡수의 증가된 수와 죽은 태아가 관찰되었습니다. 개를 대상으로 한 52주간의 독성 연구에서  $\geq 1$  mg/kg/day의 용량에서 난소의 폐쇄 난포 수가 증가하고 자궁, 질 및 유선의 주기 정지가 임신 또는 발정과 형태가 일치하는 것으로 관찰되었습니다. BSA 비교를 기반으로 MRHD의 0.2배). 개의 효과는 6주의 회복 기간 후에 완전히 가역적이었습니다.

### 13.2 동물 독성학 및/또는 약리학

밀테포신을 사용한 독성 연구는 생쥐, 쥐, 개 및 토끼에서 수행되었습니다. 임상 연구에서는 관찰되지 않았지만 임상 노출 수준과 유사하고 임상 사용과 관련이 있을 수 있는 노출 수준에서 동물에서 관찰된 이상 반응은 다음과 같습니다.

급성 및 만성 독성: 쥐에게 밀테포신을 경구 투여하면 눈에 영향을 미치는 병변(망막 변성)과 관련이 있습니다. 10 mg/kg/day(BSA 비교에 기초한 MRHD의 0.5배)의 용량으로 8주 치료 후 망막 변성이 관찰되었습니다. 어린 쥐는 밀테포신 유발 효과, 특히 눈과

2.15 mg/kg/일 이상의 용량에서 망막 변성이 발생하고(BSA 비교에 기초한 MRHD의 0.1배), 4.64 mg/kg/일 이상의 용량에서 발생하는 근위 세뇨관 상피에 대한 가역적 손상이 있는 성체 쥐보다 신장 BSA 비교에 기반한 MRHD).

## 14 임상 연구

### 14.1 내장 리슈만편모충증의 치료

인도 비하르(Bihar) 지역에서 내장 리슈만편모충증 치료에 대한 임파비도(IMPAVIDO)의 효능을 평가하기 위해 무작위, 공개, 활성 대조 연구를 수행했습니다. *L. 도노바니* 유행하는 감염증으로 역학적으로 알려져 있다. 다음의 존재로 확인된 내장 리슈만편모충증(발열, 비장종대, 혈구감소증)과 양립할 수 있는 임상 징후 및 증상이 있는 12세 이상의 환자 *리슈마니아* 비장 또는 골수 흡인물에 있는 amastigotes는 3:1 비율로 경구 IMPAVIDO 또는 정맥내 amphotericin B deoxycholate를 투여하도록 무작위화되었습니다. 체중이 25kg 이상인 환자는 IMPAVIDO 50mg 캡슐을 하루 두 번 식사와 함께 받았습니다. 체중이 25kg 미만인 환자는 아침에 하루에 한 번 식사와 함께 IMPAVIDO 50mg 캡슐을 받았습니다. 체중 범위는 15~67kg(평균 체중 38.6kg)이고 BMI 범위는 8.2~24(평균 16.1)입니다. 체중이 70kg 이상인 환자는 없었다. 암포테리신 B는 15회 용량으로 격일로 1mg/kg으로 6시간 동안 정맥내 투여되었습니다. 환자는 치료 기간 동안 입원했습니다.

제외 기준 포함 혈소판 수  $<50 \times 10^9/L$ , 백혈구 수  $<1 \times 10^9/L$ , 헤모글로빈  $<6g/100mL$ , AST 또는 ALT  $\geq$  정상범위 상한치의 3배, 빌리루빈  $\geq$  정상 범위의 2배 상한선, 혈청 크레아티닌 또는 BUN  $> 1.5$  배 정상 범위 상한선, 프로트롬빈 시간  $> 5$  초 초과 및 인간 면역 결핍 바이러스(HIV) 감염을 포함한 비보상 또는 통제되지 않은 상태. 가임 여성은 치료 기간과 치료 후 2개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 했습니다.

최종 치료는 치료 종료 시 초기 치료와 6개월 추적 관찰에서 내장 리슈만편모충증의 징후 및 증상이 없는 것으로 정의되었습니다. 치료 종료 시 초기 치료는 반복 비장 또는 골수 흡인에 의해 평가되었습니다. 초기 기생충 치료를 받은 환자를 6개월 동안 추적 관찰했습니다. 내장 리슈만편모충증의 임상 징후 및 증상이 없는 환자는 최종 치료를 결정하기 위해 반복 비장 또는 골수 흡인으로 평가되어야 했습니다.

299명의 환자는 IMPAVIDO를 투여받았고 99명의 환자는 amphotericin B를 투여받았습니다. 각 군에서 약 70%의 환자가 이전에 5가 안티몬 치료에 실패한 적이 있습니다. 초기 치료는 각 치료 부문에서 환자의 98%에서 달성되었습니다. 치료 6개월 후 IMPAVIDO 투여군 88명(29.5%)과 암포테리신 B 투여군 12명(12.1%)에서 내장 리슈만편모충증을 시사하는 징후와 증상이 계속 나타났습니다. 이러한 징후 또는 증상은 73명의 환자에서 대체 진단에 기인했습니다. 나머지 27명의 환자(모두 IMPAVIDO 투여군)는 비장 또는 골수 흡인으로 평가를 받았고 9명(3.0%)은 양성이었다. *리슈마니아* amastigotes, 재발을 나타냅니다. IMPAVIDO와 amphotericin B의 최종 완치율은 각각 94%와 97%였다.

표 6: 인도에서 12세 이상 환자의 내장 리슈만편모충증에 대한 임파비도의 효능

	임파비도 N = 299	암포테리신 B 데옥시글루코레이트 N = 99
<b>치료 종료</b>		
초기 경화	293 (98%)	97 (98%)
<b>치료 후 6개월</b>		
최종 치료*	282 (94%)	96 (97%)
치료 실패	9(3%)	0 (0)
평가 불가	8(3%)	3(3%)

\* 최종 치료의 차이(IV Amphotericin B - IMPAVIDO)에 대한 95% 정확한 신뢰 구간은 (-3.0%, 6.8%)입니다.

## 14.2 피부 리슈마니아증의 치료

위약 대조 연구는 콜롬비아에서 수행되었습니다. *엘. 파나멘시스* 그리고 *엘. 브라질리엔시스* 유행하는 것으로 역학적으로 알려져 있다. *리슈마니아*증, 그리고 과테말라에서 *엘. 브라질리엔시스* 유행하는 감염증으로 역학적으로 알려져 있다. 이 연구에는 기생충학적으로 확인된 점막 침범 없이 새로 진단되거나 재발한 피부 리슈만편모충증이 있는 12세 이상의 남성 및 여성 환자가 포함되었으며, 최소 50mm 면적의 적어도 하나의 피부 궤양이 나타났습니다.2. 제외 기준은 AST 또는 ALT였습니다. ≥ 정상 범위 상한치의 2배, 빌리루빈 ≥ 정상 범위 상한의 1.5배, 혈청 크레아티닌 또는 BUN > 정상 범위 상한의 1.5배. 가임 여성은 치료 기간과 치료 후 2개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 했습니다.

환자들은 2:1 할당으로 IMPAVIDO 또는 위약을 투여받도록 무작위 배정되었습니다. 체중이 45kg 미만인 환자에게는 1일 2회 임파비도 50mg 캡슐을 투여하고, 45kg 이상인 환자는 1일 3회 임파비도 50mg 캡슐을 투여받았다. 체중이 84kg을 초과하는 환자는 없었습니다. 확실한 치료는 치료 종료 후 2주째에 명백한(모든 병변의 완전한 상피화) 또는 부분적인 치유(불완전한 상피화, 병변에서 50% 이상 확대 없음, 새로운 병변의 출현 없음, 수행된 경우 기생충 음성)로 정의되었습니다. 치료 종료 후 6개월에 모든 궤양의 상피화. 임파비도의 확실한 완치율은 위약의 완치율보다 통계적으로 유의하게 높았다.

표 7: 콜롬비아 및 과테말라의 피부 리슈마니아증 치료에서 위약과 비교한 임파비도의 효능

	임파비도	위약
확실한 치료*	59/89 (66%)	13/44 (30%)
콜롬비아	40/49 (82%)	9/24 (38%)
과테말라	19/40 (48%)	4/20 (20%)

\* 그룹 간 차이(95% CI)는 36.8%(20.1%, 53.4%)이며 P-값 < 0.0001입니다.



IMPAVIDO에 대한 추가 연구는 각각 브라질의 두 지역인 바이아와 마나우스에서 수행되었습니다. *엘. 브라질리엔시스* 그리고 *L. Guyanensis* 역학적으로 널리 퍼진 감염 병원체입니다. 12-65세의 청소년/성인 환자에게 IMPAVIDO를 28일 동안 경구 투여했습니다. IMPAVIDO의 목표 용량은 2.5 mg/kg/day였습니다. 체중 15-29 kg 환자는 50 mg을 1일 1회, 30-45 kg 환자는 50 mg을 1일 2회, 46 kg 초과 환자는 50 mg을 1일 3회 투여했습니다. 유효성 기준은 초기 완치(치료 종료 후 2개월째 궤양의 완전한 재상피화) 후 확실한 완치(치료 종료 후 6개월째의 완전한 재상피화)였다. 12세 이상 환자의 확실한 완치율은 브라질 마나우스의 경우 27/40(67.5%), 브라질 바이아의 경우 34/40(85%)이었습니다.

### 14.3 점막 리슈만편모충증의 치료

단일군 연구는 점막 리슈만편모충증 치료에 대한 IMPAVIDO 캡슐의 효능을 평가하기 위해 수행되었습니다. 이 연구는 볼리비아에서 수행되었습니다. *엘. 브라질리엔시스* 역학적으로 유행하는 종입니다.

79명의 환자 ≥ 피부 리슈만편모충증 흉터와 병변 물질에서 관찰 또는 배양된 기생충 또는 양성 피부 검사가 있고 임상적으로 유의한 수반되는 질병이 없고 28일 동안 2.5mg/kg/일의 목표 용량으로 밀테포신을 투여받은 18세. 치료 종료 후 12개월까지 환자 중 49명(62%)이 관련 점막 부위의 부종, 홍반, 침윤 및 미란이 완전히 해소되었습니다.

### 16 공급/보관 및 취급 방법

각 IMPAVIDO 캡슐에는 불투명한 빨간색 경질 젤라틴 캡슐에 50mg의 밀테포신이 들어 있습니다. IMPAVIDO 캡슐은 접힌 필/푸시 스루 블리스터 카드로 제공됩니다. 각 블리스터 카드에는 14개의 캡슐이 들어 있습니다. 각 상자에는 2개의 블리스터 카드(NDC 61744-050-01)가 들어 있습니다.

20-25에 저장(영형C (68-77°에프); 15-30에 허용되는 여행(영형C (59 - 86영형에프)). [USP 제어 실내 온도 참조]. 습기로부터 보호하십시오.

원래 상자에만 분배하십시오.

### 17 환자 상담 정보

FDA 승인 약물 가이드 참조

#### 17.1 투여 지침

- IMPAVIDO는 위장 부작용을 개선하기 위해 음식과 함께 투여됩니다.
- 환자에게 캡슐을 통째로 삼키고 씹거나 깨뜨리지 않도록 지시하십시오. 환자에게 전체 치료 과정을 완료하도록 지시합니다.
- 복통, 메스꺼움, 구토 및 설사가 임파비도 요법의 일반적인 부작용임을 환자에게 알리고 이러한 위장 부작용이 심각하거나 지속되는 경우 의료 제공자에게 알리도록 환자에게 지시하십시오. 환자에게 지시

탈수 및 결과적으로 신장 손상의 위험을 피하기 위해 충분한 수분을 섭취합니다.

## 17.2 생식 능력의 암컷과 수컷

- 가임 여성에게 임파비도 요법 중 및 요법 종료 후 5개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 조언[박스형 경고 및 특정 집단에서의 사용 참조(8.1, 8.8)].
- 경구 피임약을 사용하는 여성에게 구토 및/또는 설사가 발생하는 경우 임파비도 요법 동안 효과적인 피임법을 추가로 사용하거나 비호르몬성 또는 대체 방법을 사용하도록 조언합니다.[경고 및 예방 조치(5.7) 및 특정 집단에서의 사용(8.8) 참조].
- 수유부에게 임파비도 요법 중 및 요법 완료 후 5개월 동안 모유 수유를 하지 말라고 조언합니다[참조 특정 집단에서의 사용(8.3)].
- 임파비도(IMPAVIDO)가 수컷 랫드에서 불임, 암컷 랫드에서 생식력 장애, 암컷 개에서 난소 난포 폐쇄증을 일으켰다는 사실을 여성과 남성에게 알립니다. 인간의 생식 능력 장애 가능성이 적절하게 평가되지 않았음을 환자에게 알립니다.[경고 및 예방 조치(5.2) 및 특정 집단에서의 사용(8.8) 참조].

### 배포자:

Paladin Therapeutics Inc.  
Corporation Trust Center  
1209 Orange Street  
19801년 DE 윌밍턴  
미국

**복약 안내**  
IMPAVIDO®(임파비도)  
(밀테포신)  
캡슐

IMPAVIDO를 받기 전에 이 Medication Guide를 읽으십시오. 이 정보는 귀하의 건강 상태 또는 치료에 대해 귀하의 의료 제공자와 이야기하는 것을 대신하지 않습니다.

**IMPAVIDO에 대해 알아야 할 가장 중요한 정보는 무엇입니까? IMPAVIDO는 임신에 심각한 위험을 초래할 수 있습니다.**

- 임신 중이라면 IMPAVIDO를 복용하지 마십시오. 임신 중에 IMPAVIDO를 복용하면 아기가 사망하거나 심각한 선천적 기형의 위험이 있습니다.
- 임신할 수 있는 여성은 임파비도 치료 중 및 임파비도 치료 중단 후 5개월 동안 효과적인 피임법(피임법)을 사용해야 합니다. 귀하에게 적합한 피임법에 대해 담당 의료인과 상의하십시오.
- IMPAVIDO를 복용하는 동안 임신한 경우 즉시 의료 제공자에게 알려십시오. IMPAVIDO Pregnancy Registry에 참여하는 것에 대해 의료 제공자와 상담하십시오. 임파비도가 임신과 아기에게 어떤 영향을 미치는지 알아보기 위한 연구입니다. xxxxxxxx에 전화하여 이 레지스트리에 등록할 수 있습니다.

**임파비도란?**

IMPAVIDO는 특정 유형의 리슈만편모충증을 치료하는 데 사용되는 처방약입니다.

- 내장 리슈만편모충증(내부 장기에 영향을 미침)
- 피부 리슈만편모충증(피부에 영향을 미침)
- 점막 리슈만편모충증(코, 입, 목에 영향을 미침)

IMPAVIDO가 12세 미만의 어린이에게 안전하고 효과적인지는 알려져 있지 않습니다.

**IMPAVIDO를 복용해서는 안 되는 사람은 누구입니까? 다음과 같은 경우 IMPAVIDO를 복용하지 마십시오.**

- 임신 중
- 쇼그렌-라르손-증후군이 있다
- 밀테포신 또는 IMPAVIDO의 성분에 알레르기가 있습니다. IMPAVIDO의 성분 목록은 이 전단지의 끝 부분을 참조하십시오.
- 임신할 수 있고 임신 테스트를 받지 않은 여성입니다. 임신할 수 있는 여성은 임파비도를 복용하기 전에 소변 또는 혈액 임신 검사를 받아야 합니다.
- 임파비도 치료 중 및 치료 후 5개월 동안 효과적인 피임법을 사용하지 않으려는 임신 가능성이 있는 여성

**IMPAVIDO를 복용하기 전에 다음과 같은 경우를 포함하여 모든 의학적 상태에 대해 의료 제공자에게 알려십시오.**

- 신장 또는 간 문제가 있습니다. 의료 제공자는 임파비도 치료를 시작하기 전, 치료 중 및 후에 혈액 검사를 통해 신장과 간을 확인해야 합니다.
  - 임신 중이거나 임신을 계획하고 있습니다. IMPAVIDO는 태아를 해칠 수 있습니다.
  - 모유 수유 중이거나 모유 수유할 계획입니다. IMPAVIDO가 모유로 전달되는지 여부는 알려져 있지 않습니다. IMPAVIDO를 복용하는 경우 아기에게 수유하는 가장 좋은 방법에 대해 의료 제공자와 상담하십시오. 임파비도를 복용하는 동안과 임파비도 복용을 중단한 후 5개월 동안은 모유 수유를 피해야 합니다.
- 처방전 및 비처방약, 비타민, 허브 보조제를 포함하여 귀하가 복용하는 모든 약에 대해 의료 서비스 제공자에게 알려십시오.

**임파비도는 어떻게 복용해야 하나요?**

- 의료 제공자가 지시한 대로 정확히 IMPAVIDO를 복용하십시오.
- 전체 28일 IMPAVIDO 치료를 완료하십시오.
- IMPAVIDO 캡슐을 통째로 섭취하십시오. 삼키기 전에 IMPAVIDO를 부수거나 녹이거나 씹지 마십시오.
- 위장 문제를 줄이는 데 도움이 되는 음식과 함께 IMPAVIDO를 섭취하십시오.

**IMPAVIDO의 가능한 부작용은 무엇입니까? IMPAVIDO는 다음과 같은 심각한 부작용을 일으킬 수 있습니다.**

**"IMPAVIDO에 대해 알아야 할 가장 중요한 정보는 무엇입니까?"를 참조하십시오.**

- 수컷 및 암컷 쥐의 불임 문제와 암컷 개의 비정상적인 월경 주기. IMPAVIDO가 남성이나 여성에게 불임 문제를 일으키는지 여부는 알려져 있지 않습니다.
- 고환 통증 및 사정 없음 또는 감소
- 신장 및 간 문제
- 위장 문제. IMPAVIDO는 구토, 설사 및 탈수를 유발할 수 있습니다. 심한 구토와 설사가 사라지지 않는 경우 즉시 의료 서비스 제공자에게 연락하십시오. 구토와 설사를 하는 동안 탈수를 예방하기 위해 물을 많이 마셔야 합니다.
- 경구 피임약의 효과 감소. 구토와 설사로 인해 피임약이 임신 예방에 덜 효과적일 수 있습니다. 더 이상 구토와 설사가 없을 때까지 살정제가 포함된 남성용 콘돔과 같은 추가적인 피임 방법을 사용하십시오.
- 혈소판 감소(혈액 응고를 돕는 혈액 세포).

- **심각한 피부 문제.**IMPAVIDO는 스티븐스-존슨 증후군이라는 심각한 피부 문제를 일으킬 수 있습니다. 임파비도를 복용하는 동안 수포가 있는 피부 발진이 발생하면 즉시 임파비도 복용을 중단하고 의료 제공자에게 연락하십시오.

**IMPAVIDO의 가장 흔한 부작용은 다음과 같습니다.**메스꺼움, 구토 및 설사. 다른 부작용으로는 복통, 식욕 감소, 현기증, 두통, 졸음, 피부 가려움증, 간 또는 신장 검사의 이상 등이 있습니다.

당신을 괴롭히거나 사라지지 않는 부작용이 있으면 의료 제공자에게 알려십시오. 이것이 IMPAVIDO의 모든 가능한 부작용이 아닙니다. 자세한 내용은 의료 제공자에게 문의하십시오.

1-800-FDA-1088로 FDA에 부작용을 보고할 수 있습니다.

**임파비도는 어떻게 보관해야 하나요?**

- IMPAVIDO를 68°F ~ 77°F(20°C ~ 25°C)의 실온에서 보관하십시오.
- IMPAVIDO를 습기로부터 보호하십시오.

IMPAVIDO와 모든 약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

**IMPAVIDO의 안전하고 효과적인 사용에 대한 일반 정보.**

의약품은 때때로 이 Medication Guide에 나열된 것 이외의 목적으로 처방됩니다. IMPAVIDO가 처방되지 않은 상태에는 사용하지 마십시오. 이 Medication Guide는 IMPAVIDO에 대한 가장 중요한 정보를 요약합니다. 더 자세한 정보를 원하시면 의료 제공자나 약사에게 문의하십시오. 의료 전문가를 위해 작성된 IMPAVIDO에 대한 정보는 담당 의료인이나 약사에게 문의할 수 있습니다.

IMPAVIDO를 다른 사람에게 제공하지 마십시오. 다른 사람이 귀하와 동일한 증상을 나타내더라도  
가지다. 자세한 내용은 [www.TRADENAME.com](http://www.TRADENAME.com)으로 이동하거나 [www.dailymed.nlm.nih.gov](http://www.dailymed.nlm.nih.gov), 또는 1-XXX-XXX-로 전화하십시오.  
XXX

**임파비도의 성분은 무엇입니까? 활성 성분:**밀테포신

**비활성 성분:**콜로이드성 이산화규소, 미세결정질 셀룰로스, 유당 일수화물, 활석 및 스테아르산마그네슘. 캡슐 껍질에는 젤라틴, 이산화티타늄, 산화제이철, 정제수가 들어 있습니다.

배급: Paladin Therapeutics, Inc.

이 Medication Guide는 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받았습니다.

발행: 월 연도