

TITLE - MILTEFOSINE / IMPAVIDO MEDICATION PATIENT INFORMATION IN ARABIC

Disclaimer : Document presented by 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.

- سمية الجنين. لا تستخدم في النساء الحوامل. الحصول على اختبار الحمل في البول أو المصل قبل بدء العلاج. تقديم المشورة لاستخدام وسائل منع الحمل الفعالة في الإناث ذوات القدرة على الإنجاب (13.1 ، 8.8 ، 8.1 ، 5.1 ، Warning ، Boxed).
- آثار على الإنجاب. تسبب Miltefosine في ضمور الخصية وضعف الخصوبة في ذكور الجرذان وضعف الخصوبة في إناث الجرذان. تقديم المشورة للمرضى الذين يعانون من السمية الإنجابية في الدراسات التي أجريت على الحيوانات وأن الآثار المحتملة على خصوبة الإنسان لم يتم تقييمها بشكل كافٍ (13.1).
- التأثيرات الكلوية. مراقبة الكرياتينين في الدم أثناء العلاج ولمدة 4 أسابيع بعد انتهاء العلاج (5.3 ، 6.1).
- التأثيرات الكبدية. مراقبة الترانساميناسات والبيروبين أثناء العلاج (5.4 ، 6.1).
- تأثيرات الجهاز الهضمي. تشجيع تناول السوائل (5.5).
- قلة الصفائح. مراقبة عدد الصفائح الدموية أثناء علاج داء الليشمانيات الحشوي (5.6 ، 6.1).
- امتصاص موانع الحمل الفموية. تقديم المشورة باستخدام طريقة بديلة لمنع الحمل في حالة حدوث القيء و / أو الإسهال (5.7).
- متلازمة ستيفنز جونسون. أوقف (5.8) IMPAVIDO.

----- ردد الفعل العكسية -----
تشمّل التفاعلات العكسية التي تحدث في 2٪ من المرضى الغثيان والقيء والإسهال والصداع وانخفاض الشهية والدوخة وآلام البطن والحكة والنعاس وارتفاع الترانساميناسات وارتفاع الكرياتينين (6.1).

الإبلاغ عن ردود الفعل المعكوسة ، اتصل بشركة Paladin Therapeutics Inc على الرقم 1-888-550-6060 أو FDA على الرقم 1-800-1088-1088 أو www.fda.gov/medwatch

----- تفاعل الأدوية -----
لم يثبت IMPAVIDO إنزيمات السيتوكروم P450 البشرية في المختبر.
لم يحفز IMPAVIDO نشاط السيتوكروم 3A في الفئران (7 ، 12.3).

----- استخدام في مجموعات محددة -----
الحمل: لا ينبغي استخدام IMPAVIDO أثناء الحمل. الحصول على اختبار الحمل في البول أو المصل في الإناث ذوات القدرة على الإنجاب قبل وصفه (4.1 ، 5.1 ، 8.1 ، 8.8 ، 13.1).

• الأمهات المرضعات: التوقف عن تناول الدواء أو الإرضاع حسب أهمية الدواء للأم. تجنب الرضاعة الطبيعية لمدة 5 أشهر بعد علاج (8.3) IMPAVIDO.

• الإناث والذكور من إمكانات الإنجاب: تقديم المشورة للإناث لاستخدام وسائل منع الحمل الفعالة أثناء العلاج ولمدة 5 أشهر بعد العلاج. تقديم المشورة للمرضى الذين يعانون من السمية الإنجابية في الحيوانات ، وأن احتمالية ضعف الخصوبة لدى البشر لم يتم تقييمها بشكل كافٍ (5.1 ، 5.2 ، 8.8).

انظر 17 للحصول على معلومات استشارية المرضى ودليل الدواء.

ميزات وصف المعلومات لا تتضمن هذه النقاط البارزة جميع المعلومات اللازمة لاستخدام IMPAVIDO بأمان وفعالية. انظر معلومات الوصفات الكاملة IMPAVIDO.

كبسولات IMPAVIDO (ميلتيفوزين) ، للاستخدام عن طريق الفم ،
الموافقة المبدئية الأمريكية: 2014

تحذير: سمية الجنين اطلع على معلومات الوصفات
الكاملة للحصول على تحذير محاصر بالكامل.

قد يسبب عقار IMPAVIDO ضرراً للجنين. حدث موت الجنين والتسبب في حدوث ماسخة في الحيوانات التي تدار بالميلتيفوزين بجرعات أقل من الجرعة البشرية الموصى بها. لا تقم بإعطاء IMPAVIDO للنساء الحوامل. الحصول على اختبار الحمل في الدم أو البول في الإناث ذوات القدرة على الإنجاب قبل وصف IMPAVIDO.
تقديم المشورة للإناث ذوات القدرة على الإنجاب لاستخدام وسائل منع الحمل الفعالة أثناء العلاج ولمدة 5 أشهر بعد العلاج (4.1 ، 5.1 ، 8.1 ، 8.8 ، 13.1).

----- المؤشرات والاستخدام -----
هو دواء مضاد للشماتية يستخدم في البالغين والمراهقين IMPAVIDO ≥ 12 سنة وزنها ≤ 30 كجم (66 رطل) لعلاج:
• داء الليشمانيات الحشوي بسبب الليشمانيا دونوفاني (1).
• داء الليشمانيات الجلدي بسبب الليشمانيا البرازيلية ، الليشمانيا *guyanensis* ، والليشمانيا بانامينسيس (1).
• داء الليشمانيات المخاطي بسبب الليشمانيا البرازيلية (1).
الليشمانيا استندت الأنواع التي تم تقييمها في التجارب السريرية إلى البيانات الوبائية. قد يكون هناك تباين جغرافي في الاستجابة لنفس الشيء الليشمانيا الأنواع إلى (14 ، 1) IMPAVIDO. نجاعة IMPAVIDO في علاج الآخرين الليشمانيا الأنواع لم يتم تقييمها.

----- الجرعة والإدارة ----- تناول مع الطعام
لتحسين ردود الفعل السلبية المعدية المعوية.
• 30 إلى 44 كجم: كبسولة واحدة 50 مجم مرتين يومياً لمدة 28 يوماً متتالياً (2).
• 45 كجم أو أكثر: كبسولة واحدة 50 مجم ثلاث مرات يومياً لمدة 28 يوماً متتالياً (2).

----- أشكال الجرعة والقوة ----- تحتوي كل
كبسولة من IMPAVIDO للاستخدام الفموي على 50 مجم ميلتيفوزين (3).

----- موانع -----
• الحمل (4.1 ، 8.1 ، 8.8 ، 13.1).
• متلازمة سجوجرن لارسون (4.2 ، 12.3).
• فرط الحساسية للميلتيفوزين أو أي من مكوناته (4.3).

----- المحاذير والإحتياطات -----

<p>8 استخدم في مجموعات سكانية محددة</p> <p>8.1 الحمل</p> <p>8.3 الأمهات المرضعات</p> <p>8.4 استخدام الأطفال</p> <p>8.5 استخدام الشبخوخة</p> <p>8.6 القصور الكلوي</p> <p>8.7 القصور الكبدى</p> <p>8.8 إناث وذكور القدرة الإنجابية فرط الجرعة</p> <p>10 وصف</p> <p>11 الصيدلة السريرية</p> <p>12 12.1 آلية العمل</p> <p>12.3 حركة الدواء</p> <p>12.4 علم الأحياء الدقيقة</p> <p>13 علم السموم غير السريرية</p> <p>13.1 التسرطن ، الطفرات ، ضعف الخصوبة</p> <p>13.2 علم السموم الحيوانية و / أو علم الأدوية</p> <p>14 الدراسات السريرية</p> <p>14.1 علاج داء الليشمانيات الحشوي</p> <p>14.2 علاج داء الليشمانيات الجلدي</p> <p>14.3 علاج داء الليشمانيات المخاطي كيف يتم توريد /</p> <p>16 تخزين ومعالجة معلومات الاستشارة للمرضى</p> <p>17 17.1 تعليمات الجرعات</p> <p>17.2 إناث وذكور إمكانات الإنجاب</p> <p>* الأقسام أو الأقسام الفرعية المحذوفة من معلومات الوصفات الكاملة غير مدرجة.</p>	<p>معلومات الوصف الكامل: المحتويات * تحذير: السمية الجنينية</p> <p>1 الاستطبابات والاستخدام</p> <p>2 أشكال الجرعة وطريقة الاستعمال وموانع</p> <p>3 القوة</p> <p>4 4.1 الحمل</p> <p>4.2 متلازمة سجوجرن لارسون</p> <p>4.3 فرط الحساسية</p> <p>5 المحاذير والإحتياطات</p> <p>5.1 سمية الجنين</p> <p>5.2 الآثار الإنجابية</p> <p>5.3 الآثار الكلوية</p> <p>5.4 التأثيرات الكبدية</p> <p>5.5 الآثار المعدية المعوية</p> <p>5.6 قلة الصفائح</p> <p>5.7 امتصاص موانع الحمل الفموية</p> <p>5.8 متلازمة ستيفنز جونسون</p> <p>6 التفاعلات العكسية</p> <p>6.1 تجربة التجارب السريرية</p> <p>6.2 تجربة ما بعد التسويق تفاعل</p> <p>7 الأدوية</p>
--	---

تحذير:سمية الجنين

قد يسبب عقار IMPAVIDO ضرراً للجنين. حدثت موت الجنين والتشوه في الحيوانات التي تدار بالميلتيفوزين بجرعات أقل من الجرعة البشرية الموصى بها. لا تقم بإعطاء IMPAVIDO للنساء الحوامل. الحصول على اختبار الحمل في الدم أو البول في الإناث ذوات القدرة على الإنجاب قبل وصف IMPAVIDO. يجب نصح الإناث ذوات القدرة على الإنجاب باستخدام وسائل منع الحمل الفعالة أثناء العلاج بـ IMPAVIDO ولمدة 5 أشهر بعد العلاج [انظر موانع الاستعمال (4.1) ، التحذيرات والاحتياطات (5.1) ، الاستخدام في فئآت معينة (8.1 ، 8.8) وعلم السموم غير الإكلينيكي (13.1)].

1 الاستطبابات والاستخدام

يشار إلى كبسولات IMPAVIDO (ميلتيفوزين) في البالغين والمراهقين ≤ 12 سنة وزنها 30 كجم لعلاج:

- داء الليشمانيات الحشوي يسببه الليشمانيا دونوفاني [انظر التجارب السريرية (14.1)].
- داء الليشمانيات الجلدي الناجم عن الليشمانيا البرازيلية والليشمانيا جويانينسيس، و الليشمانيا بانامينسيس [انظر التجارب السريرية (14.2)].
- داء الليشمانيات المخاطي الناجم عن الليشمانية البرازيلية [انظر التجارب السريرية (14.3)].

حدود الاستخدام:

- الليشمانيا استندت الأنواع التي تمت دراستها في التجارب السريرية لتقييم IMPAVIDO إلى البيانات الوبائية [انظر التجارب السريرية (14.1 ، 14.2)].
- قد يكون هناك تباين جغرافي في الاستجابة السريرية لنفسه الليشمانيات الأنواع إلى IMPAVIDO [انظر التجارب السريرية (14.1 ، 14.2)].
- نجاعة IMPAVIDO في علاج الآخرين الليشمانيات الأنواع لم يتم تقييمها.

2 الجرعة وطريقة الاستعمال

مدة العلاج 28 يوماً متتالياً. تناول مع الطعام لتحسين ردود الفعل السلبية المعدية المعوية.

الجدول 1: جرعة Miltefosine

الجرعة وطريقة الاستعمال	وزن
كبسولة واحدة 50 مجم مرتين يومياً مع الطعام (الإفطار والعشاء)	30 كجم إلى 44 كجم
كبسولة واحدة 50 مجم ثلاث مرات يومياً مع الطعام (الإفطار والغداء والعشاء)	45 كجم أو أكثر

3 أشكال الجرعة ونقاط القوة

كبسولات (miltefosine) IMPAVIDO® عن طريق الفم هي كبسولات جيلاتينية غير شفافة ، حمراء ، صلبة مع مطبوع "PLB" على جسم الكبسولة و "MILT 50" مطبوع على الغطاء باستخدام حبر أبيض. تحتوي كل كبسولة على 50 مجم ميلتيفوزين [انظر الوصف (11) ، كيفية التزويد / التخزين والمناولة (16)].

4 موانع

4.1 الحمل

قد يسبب عقار IMPAVIDO ضرراً للجنين. ال IMPAVIDO هو بطلان في النساء الحوامل. احصلي على اختبار حمل في البول أو المصل قبل وصف IMPAVIDO [انظر التحذير المعبأ والاستخدام في فئات محددة (8.1)].

4.2 متلازمة سجوجرن لارسون

يمنع استخدام IMPAVIDO في المرضى الذين يعانون من متلازمة سجوجرن-لارسون [انظر الصيدلة السريرية (12.3)].

4.3 فرط الحساسية

يمنع استخدام IMPAVIDO في المرضى الذين يعانون من فرط الحساسية للميلتيفوزين أو أي من مكونات IMPAVIDO.

5 المحاذير والإحتياطات

5.1 سمية الجنين

قد يسبب Miltefosine ضرراً للجنين. لوحظت سمية الجنين-الجنين ، بما في ذلك الموت والتشوه ، في الحيوانات التي تدار بالميلتيفوزين قبل التزاوج ، وأثناء الحمل المبكر ، وأثناء تكوين الأعضاء بجرعات أقل من الحد الأقصى للجرعة البشرية الموصى بها (MRHD). لا تستخدم IMPAVIDO في النساء الحوامل. احصلي على اختبار حمل في البول أو المصل قبل وصف IMPAVIDO للإناث ذوات القدرة الإنجابية. تقديم المشورة للإناث ذوات القدرة الإنجابية لاستخدام وسائل منع الحمل الفعالة خلال علاج IMPAVIDO ولمدة 5 أشهر بعد الانتهاء من العلاج [انظر التحذير المعبأ وموانع الاستعمال (4.1) والاستخدام في فئات محددة (8.1) ، 8.8].

5.2 الآثار الإنجابية

إناث

تسبب Miltefosine في ضعف الخصوبة في الجرذان ورتق الجريبات القابل للانعكاس وهجاء الضجيج في الكلاب بجرعات تقارب 1.0 و 0.2 مرة على التوالي من MRHD بناءً على مقارنات مساحة سطح الجسم [انظر علم السموم غير الإكلينيكي (13.1)]. لم يتم دراسة التأثيرات على خصوبة الإناث بشكل رسمي.

ذكور

تسبب Miltefosine في انخفاض عدد الحيوانات المنوية القابلة للحياة وإضعاف الخصوبة في الجرذان بجرعات تقارب 0.4 مرة من MRHD [انظر علم السموم غير الإكلينيكي (13.1)]. تسببت جرعة أعلى في الجرذان ، حوالي 1.0 مرة من MRHD ، في ضمور الخصية وضعف الخصوبة الذي لم ينعكس تماماً بعد 10 أسابيع من انتهاء تناول الدواء.

تم الإبلاغ عن ألم في كيس الصفن ونقص أو عدم وجود القذف أثناء العلاج خلال علاج IMPAVIDO [انظر التفاعلات العكسية (6.2)]. لم يتم دراسة آثار IMPAVIDO على خصوبة الذكور البشرية بشكل كافٍ.

تقديم المشورة للنساء والرجال بشأن نتائج خصوبة الحيوانات ، وأن احتمالية ضعف الخصوبة باستخدام علاج IMPAVIDO في البشر لم يتم تقييمها بشكل كافٍ.

5.3 الآثار الكلوية

لوحظ ارتفاع كرياتينين المصل (Cr) في التجارب السريرية التي تقيم IMPAVIDO في علاج داء الليشمانيات الجلدي والمخاطي والحشوي. مراقبة وظائف الكلى أسبوعياً في المرضى الذين يتلقون IMPAVIDO أثناء العلاج ولمدة 4 أسابيع بعد نهاية العلاج [انظر التفاعلات العكسية (6.1)].

5.4 التأثيرات الكبدية

لوحظت الارتفاعات في ترانس أميناز الكبد (ALT ، AST) والبيلبروبين في التجارب السريرية التي تقيم IMPAVIDO في علاج داء الليشمانيات الحشوي. مراقبة ترانس أميناز الكبد (ALT ، AST) والبيلبروبين أثناء العلاج في المرضى الذين يتلقون IMPAVIDO [انظر التفاعلات العكسية (6.1)].

5.5 الآثار المعوية المعوية

يحدث القيء و / أو الإسهال بشكل شائع أثناء إدارة IMPAVIDO وقد يؤدي إلى نفاد الحجم. تشجيع تناول السوائل لتجنب نضوب الحجم [انظر التفاعلات العكسية (6.1)].

5.6 قلة الصفيحات

تم الإبلاغ عن قلة الصفيحات أثناء العلاج في المرضى الذين عولجوا من داء الليشمانيات الحشوي. مراقبة عدد الصفائح الدموية أثناء علاج داء الليشمانيات الحشوي [انظر التفاعلات العكسية (6.1) ، 6.2].

5.7 امتصاص موانع الحمل الفموية

قد يؤثر القيء و / أو الإسهال الذي يحدث أثناء العلاج بـ IMPAVIDO على امتصاص موانع الحمل الفموية ، وبالتالي يضعف فعاليتها. في حالة حدوث القيء و / أو الإسهال أثناء العلاج بـ IMPAVIDO ، ننصح الإناث باستخدام طريقة (طرق) غير هرمونية أو بديلة إضافية لمنع الحمل الفعال.

5.8 متلازمة ستيفنز جونسون

تم الإبلاغ عن متلازمة ستيفنز جونسون أثناء العلاج بـ IMPAVIDO. أوقف IMPAVIDO إذا لوحظ ظهور طفح جلدي مقشر أو فقاعي أثناء العلاج [انظر التفاعلات العكسية (6.1)].

6 التفاعلات العكسية

نظراً لأن التجارب السريرية تجرى في ظل ظروف متفاوتة على نطاق واسع ، فإن معدلات التفاعل الضار التي لوحظت في التجارب السريرية لدواء ما لا يمكن مقارنتها مباشرة بالمعدلات في التجارب السريرية لدواء آخر وقد لا تعكس المعدلات الملاحظة في الممارسة.

6.1 تجربة التجارب السريرية

داء الليشمانيات الحشوي

تم إجراء تجربة واحدة من المرحلة الثالثة في المرضى الذين تقل أعمارهم عن 12 عاماً في الهند. تلقى مائتان وتسعة وتسعون (299) مريضاً (211 رجلاً و 88 امرأة) IMPAVIDO عن طريق الفم بجرعة مستهدفة 2.5 مجم / كجم / يوم لمدة 28 يوماً (كبسولة 50 مجم مرة واحدة يومياً إذا كان الوزن أقل من 25 كجم وكبسولة 50 مجم مرتين يومياً إذا كان الوزن 25 كجم أو أكثر). تراوحت أعمار المرضى بين 12 و 64 سنة. تراوح الوزن بين 15 و 67 كجم (متوسط الوزن 38.6 كجم) وتراوح مؤشر كتلة الجسم بين 8.2 و 24 (متوسط 16.1). تلقى تسعة وتسعون (99) مريضاً 1 مجم / كجم / يوم من الأمفوتريسين deoxycholate B عن طريق الوريد كل يوم مقابل 15 جرعة. حصلت نسبة أعلى ذات دلالة إحصائية من الرجال على IMPAVIDO مقارنة بالأمفوتريسين ب.

توفي أقل من 1% من المرضى الذين عولجوا مع IMPAVIDO (2/299) ولم يتوف أي مريض تلقى الأمفوتريسين B. تم الإبلاغ عن ردود فعل سلبية خطيرة في 2% من متلقي IMPAVIDO (6/299) و 1% من متلقي الأمفوتريسين (1/99) B. ما يقرب من 3% من المرضى توقفوا عن العلاج في كل ذراع علاج بسبب رد فعل سلبي. تضمنت التفاعلات الضائرة الخطيرة والتفاعلات الضائرة التي تؤدي إلى التوقف عن تناول الدواء التي كان يُعتقد أنها مرتبطة أو ربما مرتبطة بـ IMPAVIDO متلازمة ستيفنز جونسون ، ونقص الصفائح ونقص الصفيحات ، والتهاب المفاصل والطفح الجلدي ، CTCAE¹ الإسهال من الدرجة 4 (≤ 10 براز في اليوم) وفرط بيليروبيين الدم من الدرجة 4 CTCAE (الحد الأعلى 10 مرات من الحد الأعلى الطبيعي لأقصى حد عادي).

الجدول 2: التفاعلات العكسية الطارئة التي تحدث في 2% من مرضى الليشمانيات الحشوي الذين يتلقون IMPAVIDO

فئة جهاز النظام المدة المفضلة	IMPAVIDO العدد = 299	الأمفوتريسين B ديوكسيكولاتي العدد = 99
اضطرابات الجهاز الهضمي		
إسهال	61 (20.4%)	6 (6.1%)
التقيؤ	113 (37.8%)	20 (20.0%)
الاضطرابات العامة		
فقد القوة	19 (6.3%)	4 (4.0%)
اضطرابات التمثيل الغذائي والتغذية		
قلة الشهية	69 (23.1%)	22 (22.2%)

1معايير المصطلحات العامة للأحداث السلبية

في هذه الدراسة ، حدثت ارتفاعات الكرياتينين (Cr) 1.5 مرة فوق خط الأساس في حوالي 10% من متلقي IMPAVIDO وفي 40% من متلقي الأمفوتريسين B في نهاية العلاج. عشرة بالمائة من الأشخاص في كل ذراع لديهم ارتفاعات Cr 1.5 مرة فوق خط الأساس في 6 أشهر من المتابعة. لا يوجد متلقي IMPAVIDO توقف عن العلاج بسبب ارتفاع Cr.

حدثت ارتفاعات في الترانساميناسات أثناء العلاج في ما يصل إلى نصف متلقي IMPAVIDO وما يصل إلى ثلث متلقي الأمفوتريسين B. كانت الارتفاعات خفيفة (>3x ULN) أو معتدلة (3-5x ULN) في 94% و 6% على التوالي من المرضى المعالجين بـ IMPAVIDO الذين عانوا من ارتفاع. لم يتوقف أي مريض عن العلاج بسبب الارتفاعات في الترانساميناسات.

في نهاية العلاج ، كان لدى 62% و 2.4% من متلقي IMPAVIDO و 54% و 2% من متلقي الأمفوتريسين B عدداً الصفائح الدموية >150,000 و >50,000 على التوالي.

داء الليشمانيات الجلدي

تم تقييم فعالية IMPAVIDO في علاج داء الليشمانيات الجلدي في تجربة واحدة مضبوطة بالغفل أجريت في كولومبيا وغواتيمالا وفي تجربتين مقارنتين أجريتا في بوليفيا والبرازيل على التوالي. في التجربة المضبوطة بالغفل ، تلقى تسعة وثمانون (89) مريضاً بعمر أقل من 12 عاماً جرعة مستهدفة من IMPAVIDO تبلغ 2.5 مجم / كجم / يوم لمدة 28 يوماً وتلقى أربعة وأربعون (44) علاجاً وهمياً. في التجارب المقارنة ، تلقى مائة وعشرون (120) مريضاً بعمر أقل من 12 عاماً جرعة مستهدفة من IMPAVIDO تبلغ 2.5 مجم / كجم / يوم لمدة 28 يوماً وتلقى ثمانية وخمسون (58) مريضاً 20 مجم / كجم / يوم من الانيميون الخماسي التكافؤ (meglumine) بالحقن لمدة 20 يوماً.

الجدول 3: التفاعلات العكسية التي تحدث في $\leq 2\%$ من المرضى المعالجين بـ IMPAVIDO أكبر من 12 عاماً من العمر المصابين بداء الليشمانيات الجلدي في تجربة خاضعة للتحكم الوهمي

الوهمي العدد= 44	IMPAVIDO العدد= 89	فئة جهاز النظام المدة المفضلة
		اضطرابات الأذن والتمهارة
10 (22.7%)	26 (29.2%)	دوار الحركة
		اضطرابات الجهاز الهضمي
3 (6.8%)	10 (11.2%)	وجع بطن
2 (4.5%)	7 (7.9%)	إسهال
5 (11.1%)	32 (35.9%)	غثيان
0	4 (4.5%)	التقيؤ
		اضطرابات الموقع العامة والإدارية
1 (2.3%)	3 (3.4%)	توعك
2 (4.5%)	5 (5.6%)	بيركسيا
		اضطرابات الجهاز العصبي
0	4 (4.5%)	دوخة
10 (22.7%)	25 (28.1%)	صداع الراس
0	3 (3.4%)	نعاس
		اضطرابات الأنسجة الجلدية وتحت الجلد
0	4 (4.5%)	حكة

الجدول 4: التفاعلات العكسية التي تحدث في 2% من المرضى المعالجين بـ IMPAVIDO أكبر من 12 عاماً من العمر المصابين ببدء الليشمانيات الجلدي في تجربتين مقارنتين

ميفلومين العدد= 58	IMPAVIDO العدد= 120	فئة جهاز النظام المدة المفضلة
اضطرابات الجهاز الهضمي		
(5.2%)3	(7.5%)9	وجع بطن
(5.2%)3	(15.0%)18	إسهال
(5.2%)3	(41.7%)50	غثيان
0	(27.5%)33	التقيؤ
الالتهابات والاصابات		
0	(5.8%)7	التهاب الأوعية اللمفية
اضطرابات التمثيل الغذائي والتغذية		
(5.8%)4	(10.8%)13	قلة الشهية
اضطرابات الجهاز العصبي		
(6.9%)4	(12.5%)15	دوخة
اضطرابات الأنسجة الجلدية وتحت الجلد		
0	(5.8%)7	حكة

في التجربة المضبوطة بالدواء الوهمي ، كان لدى 12/89 (13.4%) من الأشخاص في IMPAVIDO زيادات في Cr بمقدار 1.5-3 مرات أعلى من خط الأساس ، مقارنة بـ 2/44 (4.5%) من الأشخاص الذين تناولوا الدواء الوهمي في نهاية العلاج. في التجربة المقارنة ، كانت نسبة مئوية مماثلة من الأشخاص الذين تلقوا IMPAVIDO أو الأنتيمون خماسي التكافؤ لديهم ارتفاعات Cr فوق خط الأساس في 3 و 6 أشهر بعد العلاج (حوالي 5%). ما يقرب من 25% من موضوعات IMPAVIDO و 11% من موضوعات الأنتيمون خماسي التكافؤ كان لديهم ارتفاعات Cr 1.5-3 مرات أعلى من خط الأساس في نهاية العلاج في التجريبتين النشطتين الخاضعتين للمراقبة. كان تكرار زيادة AST و ALT فوق الحد الأعلى الطبيعي في نهاية العلاج مشابهاً في IMPAVIDO وملتقى الدواء الوهمي (حوالي 5%).

الأحداث الضائرة الأخرى التي شوهدت بنسبة أقل من 2% في مجموعة IMPAVIDO شملت فقر الدم ، تضخم العقد اللمفية ، انتفاخ البطن ، الإمساك ، عسر البلع ، انتفاخ البطن ، التعب ، الشعور بالضيق ، الخراج ، التهاب النسيج الخلوي ، التهاب النسيج الخلوي ، التئمل ، ألم الخصية ، تورم الخصية ، متلازمة ستيفنز جونسون ، شرى ، طفح جلدي ، تقيح الجلد.

6.2 تجربة ما بعد التسويق

تم تحديد التفاعلات الضائرة التالية أثناء استخدام IMPAVIDO في جميع أنحاء العالم. نظراً لأن هذه التفاعلات يتم الإبلاغ عنها طواعية من مجموعة ذات حجم غير مؤكد ، فليس من الممكن دائماً تقدير تواترها بشكل موثوق أو إنشاء علاقة سببية مع التعرض للعقاقير.

اضطرابات الدم والأوعية اللمفاوية: قلة الصفيحات ، ندرة المحببات

اضطرابات الجهاز الهضمي: ميلينا

الاضطرابات العامة: وذمة معممة ، وذمة محيطية

الاضطرابات الكبدية الصفراوية: اليرقان

اضطرابات الجهاز العصبي: تشنج

الجهاز التناسلي واضطرابات الثدي: ألم في كيس الصفن ، انخفاض حجم السائل المنوي ، عدم القذف.

اضطرابات الأوعية الدموية: رعاف

7 تفاعل الأدوية

في المختبر وأظهرت دراسات الأيض الحيواني أن الميليتيفوزين لا يحفز أو يثبط بشكل ملحوظ نشاط إنزيمات السيتوكروم P450 البشرية الرئيسية [انظر الصيدلة السريرية (12.3)]. لم يتم تقييم إمكانية تفاعل الميليتيفوزين مع ناقلات الأدوية.

8 استخدام في مجموعات سكانية محددة

8.1 الحمل

الحمل: فئة د

ملخص المخاطر

قد يسبب عقار IMPAVIDO ضرراً للجنين. بيانات الحمل البشري غير متوفرة ، ومع ذلك ، فقد لوحظت السمية الجنينية بما في ذلك الموت والتشوه ، في دراسات الجنين في الجرذان والأرانب التي تم تناولها عن طريق الفم أثناء تكوين الأعضاء بجرعات كانت 0.06 و 0.2 مرة على التوالي من الحد الأقصى للجرعة البشرية الموصى بها (MRHD) ، بناءً على مقارنة مساحة سطح الجسم (BSA). لوحظت العديد من التشوهات الجنينية الحشوية والهيكلية في دراسة الخصوبة في إناث الفئران التي تناولت الميليتيفوزين قبل التزاوج خلال اليوم السابع من الحمل بجرعات 0.3 مرة من MRHD. لا تقم بإعطاء IMPAVIDO للنساء الحوامل.

الاعتبارات السريرية

أثناء الحمل ، قد يكون داء الليشمانيات الحشوي مهدداً لحياة الأم وقد يؤدي إلى نتائج جنينية معاكسة ، بما في ذلك الإجهاض التلقائي ، والأمراض الخلقية بسبب الانتقال العمودي ، والصغيرة لحدوث الولادة في سن الحمل ، وفقر الدم الشديد. أثناء الحمل ، قد يظهر داء الليشمانيات الجلدي مع آفات تظهر أكبر وغير نمطية وقد يترافق مع زيادة خطر النتائج الجنينية الضائرة ، بما في ذلك الولادات المبكرة والإملاص.

بيانات الحيوان

تسبب إعطاء Miltefosine في دراسات السمية الجنينية للجرذان أثناء التطور الجنيني المبكر (من اليوم 6 إلى اليوم 15 من الحمل) في حدوث تسمم بين الجنين والجنين بما في ذلك الموت والتشوه بجرعات ≤ 1.2 مجم / كجم / يوم (0.06 مرة من MRHD على أساس مقارنة BSA). تضمنت التأثيرات المسخية المخ غير المكتمل ، والسائل النزفي الذي يملأ تجويف الجمجمة ، والحنك المشقوق ، والوذمة العامة. كما لوحظت سمية الجنين والجنين في الأرانب بعد تناول الميليتيفوزين عن طريق الفم أثناء تكوين الأعضاء (من اليوم 6 إلى اليوم 18 من الحمل) بجرعات ≤ 2.4 مجم / كجم / يوم (0.2 مرة من MRHD بناءً على مقارنة BSA). في كل من الجرذان والأرانب ، لم تكن هناك جرعات قابلة للحياة عند جرعات الميليتيفوزين ≤ 6.0 مجم / كجم / يوم (0.3 أو 0.6 مرة من MRHD بناءً على مقارنات BSA للجرذان والأرانب على التوالي).

في دراسة منفصلة عن خصوبة الإناث في الجرذان ، جرعات الميلتيفوزين 6.81 مجم / كجم / يوم (0.3 مرة من MRHD بناءً على مقارنة BSA) التي تم تناولها لمدة أربعة أسابيع قبل التزاوج وحتى اليوم السابع من الحمل أنتجت العديد من الحشوية (الهيكل الدماغية المشوهة ، المتوسعة تملأ البطينات بكتل بنية اللون ، وتشوه الحبل الشوكي ، وعيون مشوهة ومشوهة ، ونخاع الغدة النخامية ، وغياب الأذن الداخلية) والهيكل العظمي (الحنك المشقوق ، وتعظم على شكل دمبل لمراكز العمود الفقري الصدري ، وعظام الجمجمة المتضخمة بشكل ملحوظ ، والخيوط المتوسعة بشكل ملحوظ) التشوهات الجنينية. [انظر موانع الاستعمال (4.1) ، علم السموم غير الإكلينيكي (13.1)].

8.3 الأمهات المرضعات

من غير المعروف ما إذا كان IMPAVIDO موجود في لبن الأم. نظراً لوجود العديد من الأدوية في لبن الأم وبسبب احتمالية حدوث تفاعلات ضائرة خطيرة عند الرضع من IMPAVIDO ، يجب اتخاذ قرار بشأن التوقف عن الإرضاع أو التوقف عن تناول الدواء ، مع الأخذ في الاعتبار أهمية الدواء للأم. يجب تجنب الرضاعة الطبيعية لمدة 5 أشهر بعد العلاج بـ IMPAVIDO.

8.4 استخدام الأطفال

لم تثبت سلامة وفعالية مرضى الأطفال أقل من 12 عاماً. كانت الفئران اليافعة أكثر حساسية للتأثيرات التي يسببها الميلتيفوزين ، خاصةً تأثيرات شبكية العين والكلية ، من الجرذان البالغة. [انظر المؤشرات والاستخدام (1)].

8.5 استخدام الشيخوخة

لم تتضمن الدراسات السريرية لـ IMPAVIDO أعداداً كافية من الأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 65 عاماً وأكثر لتحديد ما إذا كانوا يستجيبون بشكل مختلف عن الأشخاص الأصغر سناً.

8.6 القصور الكلوي

المرضى الذين يعانون من مستويات الكرياتينين أو BUN في الدم ≤ 1.5 مرة من الحد الأعلى الطبيعي من الدراسات السريرية. لم يتم دراسة الحرائك الدوائية للميلتيفوزين في المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي.

8.7 القصور الكبدي

المرضى الذين يعانون من مستويات ALT أو AST في الدم ≤ 3 أضعاف الحد الأعلى لمستويات البيليروبين الطبيعي ≤ 2 أضعاف الحد الأعلى الطبيعي من الدراسات السريرية. لم يتم دراسة الحرائك الدوائية للميلتيفوزين في المرضى الذين يعانون من اختلال كبدي.

8.8 إناث وذكر القدرة الإنجابية

منع الحمل
قد يسبب عقار IMPAVIDO ضرراً للجنين عند استخدامه أثناء الحمل. تقديم المشورة للإناث ذوات القدرة الإنجابية لاستخدام وسائل منع الحمل الفعالة خلال علاج IMPAVIDO ولمدة 5 أشهر بعد اكتمال العلاج. انظر التحذيرات المعبأة والتحذيرات والاحتياطات (5.1) والاستخدام في فئات محددة (8.1).

قد يؤثر القيء و / أو الإسهال الذي يحدث أثناء العلاج بـ IMPAVIDO على امتصاص موانع الحمل الفموية وبالتالي قد يضعف فعاليتها. تقديم المشورة للإناث اللاتي يستخدمن موانع الحمل الفموية لاستخدام طريقة (طرق) غير هرمونية أو بديلة إضافية لمنع الحمل الفعال أثناء العلاج بـ IMPAVIDO في حالة حدوث القيء و / أو الإسهال أثناء العلاج [انظر التحذيرات والاحتياطات (5.7)].

العقم إناث

تسبب Miltefosine في ضعف الخصوبة في الفئران وتسبب في رتق جرابي قابل للانعكاس وهجوع في الكلاب بجرعات حوالي 1.0 و 0.2 مرة على التوالي من MRHD [انظر التحذيرات والاحتياطات (5.2) ، علم السموم غير السريرية (13.1)]. لم يتم دراسة آثار IMPAVIDO على خصوبة الإناث بشكل رسمي.

ذكور

تسبب Miltefosine في انخفاض عدد الحيوانات المنوية القابلة للحياة وإضعاف الخصوبة في الجرذان بجرعات تقارب 0.4 مرة من MRHD [انظر التحذيرات والاحتياطات (5.2) ، علم السموم غير السريرية (13.1)]. تسببت جرعة أعلى في الجرذان ، حوالي 1.0 مرة من MRHD ، في ضمور الخصية وضعف الخصوبة الذي لم ينعكس تماماً بعد 10 أسابيع من انتهاء تناول الدواء. لم يتم دراسة آثار IMPAVIDO على خصوبة الذكور البشرية بشكل كاف.

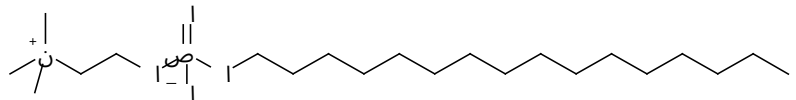
تقديم المشورة للنساء والرجال بشأن نتائج خصوبة الحيوانات ، وأن احتمالية ضعف الخصوبة باستخدام علاج IMPAVIDO لم يتم تقييمها بشكل كافٍ.

10 الجرعة الزائدة

من المحتمل أن تكون الآثار الجانبية الشائعة للقيء والإسهال وآلام البطن في حالة الجرعة الزائدة. حصل على ترطيب كافٍ لمنع مخاطر ضعف وظائف الكلى ، واستبدال الإلكتروليتات عند الضرورة. نظراً لأن الميلتيفوزين يفرز قليلاً فقط في البول ، فإن إدرار البول القسري لن يزيد من إفراز الميلتيفوزين. غسل الجهاز الهضمي غير معروف القيمة. لا يُعرف ترياق محدد لعلاج جرعة زائدة من الميلتيفوزين.

11 الوصف

تحتوي كبسولات IMPAVIDO على المادة الفعالة miltefosine ، وهو عامل مضاد للألماني. الاسم الكيميائي للميلتيفوزين هو 2 - [(هيكساديسيلوكسي) هيدروكسي فوسفينيل] أوكسي - N , N , N-trimethylethylammonium- الداخلي. Miltefosine هو مسحوق أبيض قابل للذوبان في الماء بحرية ، 0.1 N HCl أو NaOH ، الميثانول ، والإيثانول. لها الصيغة التجريبية لـ 21C ح 46 رقم 4: بوزن جزيئي 407.6 والصيغة البنائية التالية P



المكونات غير النشطة هي ثاني أكسيد السيليكون الغرواني ، السليلوز الجريزوفولفين ، مونوهيدرات اللاكتوز ، التلك ، وستيرات المغنيسيوم. تحتوي غلاف الكبسولة على الجيلاتين وثاني أكسيد التيتانيوم وأكسيد الحديد والمواد النقي.

12 الصيدلة السريرية

12.1 آلية العمل

هو عامل مضاد لليشماني Miltefosine [انظر الصيدلة السريرية (12.4)].

12.3 حركية الدواء

يتم سرد المعلمات الحركية الدوائية للميلتيفوزين في المرضى الذين يعانون من داء الليشمانيات الحشوي والجلد الذين عولجوا لمدة 28 يوماً باستخدام IMPAVIDO في الجدول 5. نظراً لعمر النصف الطويل للميلتيفوزين (< 6 أيام) ، لا يبدو أن تركيزات البلازما تصل إلى حالة مستقرة في نهاية العلاج (أي اليوم 28).

الجدول 5: متوسط (CV %) معلمات حركية الدواء لـ Miltefosine بعد تناول الكبسولة الفموية للمرضى البالغين المصابين بداء الليشمانيات الحشوي والجلد

ج	جرعة	ج الأعلى (ميكروغرام / مل)	تي الأعلى (ساعة)	الجامعة الأمريكية بالقاهرة (ميكروغرام ساعة / مل)	ر ، α ، 1/2 (يوم)	ز ، β ، 1/2 (يوم)
أ	50 مجم مرتين يومياً (4 أسابيع)	66.2 (28.5)	7 (2-12)	636 (26.7)	6.4 (31.1)	
ب	50 مجم مرتين يومياً (أسبوع واحد) / 50 مجم يومياً (3 أسابيع)	75.9 (17.6)	4 (2-8)	486 (18.1)	8.5 (28.9)	
ج	50 مجم TID (4 أسابيع)	37.3 (22) F		295 (22) F	6.8 (5.8) ز ، ح	30.7 (18.3) ز ، ح

أ: المراهقون (12 سنة) / البالغون ، متوسط الجرعة لكل كيلوغرام كان 3.1 مجم / كجم / يوم ب:
المراهقين (12 سنة) / البالغين ، متوسط الجرعة لكل كيلوغرام كان 3.6 مجم / كجم / يوم ج:
البالغين ، متوسط الجرعة كان لكل كيلوغرام 1.8 مجم / كجم / يوم
د: الوسيط (النطاق)

هـ: الجامعة الأمريكية بالقاهرة 0-128 ساعة ، AUC ، BID ، 0 إلى 6 ساعات TID

و: ت 1/2 ، نصف عمر طور التوزيع ؛ ر = α ، β = 1/2 = نصف عمر طور التخلص النهائي g:
تقديرات تستند إلى نموذج PK الخاص بالسكان
ح: يعني (%) خطأ معياري

استيعاب

لم يتم تحديد التوافر البيولوجي المطلق للميلتيفوزين. في المرضى الذين يعانون من داء الليشمانيات الحشوي ، تم الوصول إلى تركيزات الميلتيفوزين القصوى بعد تناول كبسولات IMPAVIDO عن طريق الفم قبل الجرعة التالية مباشرة في العديد من المرضى ، مما يشير إلى أن امتصاص الميلتيفوزين قد يستمر طوال فترة الجرعات.

توزيع

لم يتم دراسة توزيع الميليتيفوزين في البشر. تم تقييم ارتباط الميليتيفوزين ببروتين البلازما البشرية ، والذي تم تقييمه بواسطة طريقة الطرد المركزي الفائق ، بنسبة 98% على مدى تركيز الدواء من 0.1 إلى 10 ميكروغرام / مل. في الفئران ، النشاط الإشعاعي [14] يتم توزيع [C] الميليتيفوزين على نطاق واسع بعد تناوله عن طريق الفم بشكل منفرد ومتكرر مع أعلى امتصاص للنشاط الإشعاعي في الكلى والكبد والطحال. لم يتم التحقيق في نقل وإفراز المشيمة إلى الحليب.

التمثيل الغذائي والإفراز

رقم في المختبر لوحظ التمثيل الغذائي التأكسدي بواسطة 15 إنزيمًا مختلفًا من السيتوكروم البشري P450 (3A7 ، 3A5 ، 2E1 ، 2D6 ، 2C19 ، 2C18 ، 2C9 ، 2C8 ، 2B6 ، 2A6 ، 1B1 ، 1A2 ، 1A1 ، و 4A1).

يمكن أن يظهر الانهيار الأيضي البطيء في خلايا الكبد البشرية ، مما يؤدي إلى إطلاق مادة الكولين عن طريق الانقسام الشبيه بالفوسفوليبيد D لجزيء الميليتيفوزين. يمكن للكحول الدهني الذي يحتوي على جزء من الميليتيفوزين أن يدخل في عملية التمثيل الغذائي للأحماض الدهنية بعد أن يتأكسد إلى حمض البالمتيك. يتم حظر هذه الأكسدة في المرضى الذين يعانون من متلازمة سجوجرن لارسون ، والتي تنتج عن خلل جيني في نشاط نازعة هيدروجين الأدهيد الدهنية. يمنع استخدام IMPAVIDO في المرضى الذين يعانون من متلازمة سجوجرن-لارسون [انظر موانع الاستعمال (4.2)].

لم يكن هناك أي دليل على الوقت أو التثبيت المعتمد على الأيض لإنزيمات السيتوكروم P450 التي تم فحصها عند حوالي 40 ميكروغرام / مل من ميليتيفوزين.

لم يحفز تناول الميليتيفوزين عن طريق الفم بشكل ملحوظ محتوى CYP3A الكبدي الذي تم تقييمه عن طريق نشاط إزالة الميثيل من الأريثروميسين في الفئران.

في مرضى داء الليشمانيات الحشوي ، تم إخراج أقل من 0.2% من الجرعة المعطاة في البول.

12.4 علم الأحياء الدقيقة

آلية العمل

طريقة العمل المحددة للميليتيفوزين ضد الليشمانيات الأنواع غير معروفة. من المحتمل أن تتضمن آلية عمل الميليتيفوزين التفاعل مع الدهون (الفوسفوليبيدات والستيرولات) ، بما في ذلك الدهون الغشائية ، وتثبيط السيتوكروم سي أو أكسيداز (وظيفة الميتوكوندريا) ، وموت الخلايا الشبيه بالاستماتة.

نشاط في المختبر في فيفو

له نشاط مضاد لليشمانيات Miltefosine في المختبر في حالات العدوى السريرية [انظر الدراسات السريرية (14)]. حساسية مختلفة لليشمانيات الأنواع وكذلك سلالات مختلفة من الليشمانيات قد تختلف الأنواع إلى miltefosine في مناطق جغرافية مختلفة.

مقاومة الأدوية

في المختبر تظهر الدراسات إمكانية تطوير مقاومة للميليتيفوزين. بعض سلالات *L. braziliensis* مع المقاومة الجوهرية للميليتيفوزين. ومع ذلك ، فإن الأهمية السريرية لهذه الملاحظات غير معروفة.

يمكن أن تكون مقاومة الأدوية بسبب انخفاض تراكم الميليتيفوزين في الداخل/الليشمانيا طفيلي يُعتقد أنه ناتج إما عن زيادة في تدفق الدواء ، بوساطة الإفراط في التعبير عن ناقل ABC P-glycoprotein و / أو انخفاض في امتصاص الدواء عن طريق تعطيل آلية نقل miltefosine التي تتكون من ناقل miltefosine ووحدة بيتا الفرعية. تم الإبلاغ عن حدوث طفرة في الجين الناقل في العزلات من مريض منتمكس في دراسة واحدة. ومع ذلك ، فإن الأهمية السريرية لهذه النتائج غير معروفة.

13 علم السموم غير السريرية

13.1 التسرطن ، الطفرات ، ضعف الخصوبة

الطفرات / السرطنة: اختبار Miltefosine سلبي في اختبار Ames-Salmonella ، اختبار تضخيم الحمض النووي ، اختبار انحراف الكروموسومات في المختبر ، اختبار UDS في الجسم الحي / في المختبر ، واختبار الفئران الصغيرة عن طريق الفم في الجسم الحي. أظهر اختبار الطفرة الجينية لخلايا الثدييات V 79 HPRT زيادة في تكرار الطفرات دون الاعتماد على الجرعة. في ضوء جميع نتائج اختبار الطفرات الجينية ، فإن النتيجة الإيجابية الوحيدة في اختبار V 79 HPRT لا تعتبر ذات صلة سمية فيما يتعلق بمخاطر الطفرات على البشر.

لم يتم إجراء دراسات السرطنة. في دراسة عن سمية الفئران عن طريق الفم لمدة 52 أسبوعاً ، لوحظ وجود دم غدي لخلايا Leydig في الخصية في 3 من 30 من ذكور الجرذان مع تناولها يومياً 21.5 مجم / كجم / يوم ميلتيفوزين (1.0 مرة من MRHD بناءً على مقارنة BSA). إمكانات الميليتيفوزين المسرطنة في البشر غير معروفة.

في الجزء الأول من دراسة الخصوبة في ذكور الجرذان ، لوحظ ضمور الخصية ، وانخفاض عدد الحيوانات المنوية القابلة للحياة ، وضعف الخصوبة في الجرذان بعد الجرعات الفموية اليومية البالغة 8.25 مجم / كجم (0.4 مرة من MRHD بناءً على مقارنة BSA). كانت هذه النتائج قابلة للعكس خلال فترة تعافي مدتها 10 أسابيع باستثناء أعلى جرعة تم اختبارها ، 21.5 مجم / كجم / يوم (1.0 مرة من MRHD بناءً على مقارنة BSA) ، حيث لم تكن التأثيرات قابلة للعكس تماماً.

في دراسة خصوبة الإناث في الجرذان ، حدث توقف لدورة الشبق في مراحل metestrus أو diestrus بجرعة عالية تبلغ 21.5 مجم / كجم (1.0 مرة من MRHD بناءً على مقارنة BSA). عند جرعات 6.81 و 21.5 ملغم / كجم (0.3 و 1.0 مرة من MRHD على التوالي بناءً على مقارنة مساحة سطح الجسم) لوحظت أعداد متزايدة من ارتشاف الأجنة والجنين والأجنة الميتة. في دراسة علم السموم لمدة 52 أسبوعاً في الكلاب ، لوحظت زيادة أعداد الجريبات الأذينية في المبايض ، وتوقف الدورة في الرحم ، والمهبل ، والغدة الثديية مع التشكل المتوافق مع التخدير أو الهزال عند جرعات 1 مجم / كجم / يوم (0.2 مرة من MRHD على أساس مقارنة BSA). كانت التأثيرات في الكلاب قابلة للعكس تماماً بعد فترة تعافي مدتها 6 أسابيع.

13.2 علم السموم الحيوانية و / أو علم الأدوية

تم إجراء دراسات السمية باستخدام الميليتيفوزين على الفئران والجرذان والكلاب والأرانب. كانت التفاعلات العكسية التي لم تلاحظ في الدراسات السريرية ولكن شوهدت في الحيوانات عند مستويات تعرض مماثلة لمستويات التعرض الإكلينيكي وذات صلة محتملة بالاستخدام السريري كما يلي:

السمية الحادة والمزمنة: ارتبط تناول الميليتيفوزين عن طريق الفم في الفئران بآفات تؤثر على العين (تنكس الشبكية). لوحظ تنكس الشبكية بعد 8 أسابيع من العلاج بجرعات 10 مجم / كجم / يوم (0.5 مرة من MRHD بناءً على مقارنة BSA). كانت الفئران اليافعة أكثر حساسية للتأثيرات التي يسببها الميليتيفوزين ، خاصة على العينين و

الكلبي ، من الفئران البالغة التي تعاني من تنكس الشبكية عند الجرعات 2.15 مجم / كجم / يوم (0.1 مرة من MRHD بناءً على مقارنة BSA) ، وضرر قابل للعكس لظاهرة الأنابيب القريبة التي تحدث عند جرعات 4.64 مجم / كجم / يوم (0.2 ضعف MRHD على أساس مقارنة BSA).

14دراسة سريرية

14.1علاج داء الليشمانيات الحشوي

أُجريت دراسة معشاة ذات تصنيف مفتوح وخاضعة للرقابة النشطة لتقييم فعالية IMPAVIDO في علاج داء الليشمانيات الحشوي في ولاية بيهار ، الهند ، وهي منطقة حيث *L. donovani* من المعروف من الناحية الوبائية أنه النوع السائد الذي يصيب الفيروس. المرضى الذين تقل أعمارهم عن 12 عاماً والذين تظهر عليهم علامات وأعراض سريرية متوافقة مع داء الليشمانيات الحشوي (حمى ، تضخم الطحال ، قلة الكريات البيض) تم تأكيده من خلال وجود الليشمانيات تم اختيار amastigotes في نضح الطحال أو نخاع العظام لتلقي IMPAVIDO عن طريق الفم أو الأمفوتريسين B deoxycholate في الوريد بنسبة 3: 1. تلقى المرضى الذين يبلغ وزنهم ≤ 25 كجم كبسولة IMPAVIDO 50 مجم مع وجبات الطعام مرتين في اليوم. تلقى المرضى الذين يقل وزنهم عن 25 كجم كبسولة IMPAVIDO 50 مجم مع وجبات الطعام مرة واحدة في اليوم في الصباح. تراوح الوزن بين 15 و 67 كجم (متوسط الوزن 38.6 كجم) وتراوح مؤشر كتلة الجسم بين 8.2 و 24 (متوسط 16.1). لم يزن أي مريض أكثر من 70 كجم. تم إعطاء أمفوتريسين ب عن طريق الوريد على مدار 6 ساعات متواصلة عند 1 مجم / كجم كل يوم لمدة 15 جرعة. تم نقل المرضى إلى المستشفى طوال مدة العلاج.

تضمنت معايير الاستبعاد عدد الصفائح الدموية $< 50 \times 10^9$ وعدد الخلايا البيضاء $> 1 \times 10^9$ / L ، ALT أو AST ، الهيموغلوبين > 6 جم / 100 مل ، L / ≤ 3 أضعاف الحد الأعلى للمعدل الطبيعي ، البيليروبين \leq الحد الأعلى مرتين من المعدل الطبيعي ، الكرياتينين في الدم أو $BUN < 1.5$ مرة من الحد الأعلى للنطاق الطبيعي ، ووقت البروثرومبين < 5 ثوانٍ فوق السيطرة ، وأي حالة غير معوضة أو غير خاضعة للرقابة بما في ذلك عدوى فيروس نقص المناعة البشرية (HIV). طُلب من النساء ذوات القدرة الإنجابية استخدام وسائل منع الحمل الفعالة طوال مدة العلاج ولمدة شهرين بعد العلاج.

تم تعريف العلاج النهائي على أنه علاج أولي في نهاية العلاج بالإضافة إلى عدم وجود علامات وأعراض داء الليشمانيات الحشوي بعد 6 أشهر من المتابعة. تم تقييم العلاج الأولي في نهاية العلاج عن طريق تكرار الطحال أو نقي العظم. تمت متابعة المرضى الذين تم علاجهم بالطبليات الأولية لمدة 6 أشهر. كان من المقرر تقييم المرضى الذين لم تظهر عليهم علامات وأعراض سريرية لداء الليشمانيات الحشوي عن طريق استئشق الطحال أو النخاع العظمي لتحديد العلاج النهائي.

تلقى مائتان وتسعة وتسعون (299) مريضاً IMPAVIDO وتلقى 99 مريضاً الأمفوتريسين B. تقريباً ، كان 70٪ من المرضى في كل ذراع قد فشلوا سابقاً في العلاج باستخدام الأنتيمون خماسي التكافؤ. تم تحقيق الشفاء الأولي في 98٪ من المرضى في كل ذراع علاج. بعد 6 أشهر من العلاج ، استمر 88 (29.5٪) من متلقي IMPAVIDO و 12 (12.1٪) من متلقي الأمفوتريسين B في ظهور علامات وأعراض توجي بداء الليشمانيات الحشوي. تعزى هذه العلامات أو الأعراض إلى التشخيص البديل لدى 73 مريضاً. خضع الـ 27 مريضاً الباقيون ، جميعهم في ذراع IMPAVIDO ، للتقييم عن طريق شفت الطحال أو نخاع العظم ، وكان 9 مريضاً (3.0٪) إيجابيين للليشمانيات. و 97 ٪ على التوالي 94 ٪ amphotericin B و IMPAVIDO مما يشير إلى الانتكاس. كانت معدلات العلاج النهائي لـ amastigotes ،

الجدول 6: فعالية IMPAVIDO في داء الليشمانيات الحشوي في المرضى الذين تقل أعمارهم عن 12 عاماً في الهند

أمفوتيريسين ب ديوكسيكولات العدد = 99	IMPAVIDO العدد = 299	
نهاية العلاج		
97 (98%)	293 (98%)	العلاج الأولي
6 أشهر بعد العلاج		
96 (97%)	282 (94%)	العلاج النهائي *
0 (0%)	9 (3%)	فشل العلاج
3 (3%)	8 (3%)	غير قابل للتقييم

* فاصل الثقة الدقيق 95% للفرق (IV Amphotericin B - IMPAVIDO) في العلاج النهائي هو (-3.0% ، 6.8%).

14.2 علاج داء الليشمانيات الجلدي

تم إجراء دراسة مضبوطة بالغفل في كولومبيا حيث *L. panamensis* و *L. braziliensis* معروفة من الناحية الوبائية بأنها العدوى السائدة لليشمانيات الأنواع ، وفي غواتيمالا حيث *L. braziliensis* معروف من الناحية الوبائية بأنه النوع السائد المسبب للعدوى. شملت الدراسة المرضى الذكور والإناث الذين تزيد أعمارهم عن 12 عاماً والذين تم تشخيصهم حديثاً أو انتكاس داء الليشمانيات الجلدي دون إصابة في الأغشية المخاطية ، تم تأكيده طفيلياً ، مع وجود قرحة جلدية واحدة على الأقل بمساحة لا تقل عن 50 ملم². معايير الاستبعاد كانت AST أو ALT ≤ 2 مرات الحد الأعلى للمعدل الطبيعي ، البيليروبين ≤ الحد الأعلى 1.5 مرة من النطاق الطبيعي ، ومصل الكرياتينين أو BUN < 1.5 مرة من الحد الأعلى للنطاق الطبيعي. طلب من النساء ذوات القدرة الإنجابية استخدام وسائل منع الحمل الفعالة طوال مدة العلاج ولمدة شهرين بعد العلاج.

تم اختيار المرضى بصورة عشوائية لتلقي IMPAVIDO أو الدواء الوهمي في تخصيص 2: 1. تلقى المرضى الذين يقل وزنهم عن 45 كجم كبسولة 50 IMPAVIDO مجم مرتين في اليوم ، والمرضى الذين وزنهم 45 كجم تلقوا كبسولة 50 IMPAVIDO مجم ثلاث مرات في اليوم. لم يزن أي مريض أكثر من 84 كجم. تم تعريف العلاج المحدد على أنه واضح (اندمال ظهاري كامل لجميع الآفات) أو علاج جزئي (عدم اكتمال الاندمال الظهاري ، وعدم وجود تضخم بنسبة < 50% في الآفات ، وعدم ظهور آفات جديدة ، والطفيليات السلبية إذا تم إجراؤه) بعد أسبوعين من انتهاء العلاج وكامل الاندمال الظهاري لجميع القرحة في 6 أشهر بعد نهاية العلاج. كان معدل الشفاء المحدد لـ IMPAVIDO أعلى إحصائياً من معدل الشفاء للعلاج الوهمي.

الجدول 7: فعالية IMPAVIDO مقارنة بالدواء الوهمي في علاج داء الليشمانيات الجلدي في كولومبيا وغواتيمالا

الوهمي	IMPAVIDO	
13/44 (30%)	59/89 (66%)	علاج محدد *
9/24 (38%)	40/49 (82%)	كولومبيا
4/20 (20%)	19/40 (48%)	غواتيمالا

* الفرق (95% CI) بين المجموعات هو 36.8% (20.1% ، 53.4%) مع قيمة $P > 0.0001$.

أجريت دراسة إضافية عن IMPAVIDO في باهيا وماناوس ، وهما منطقتان في البرازيل حيث على التوالي *L. braziliensis* و *L. guyanensis* هي من الناحية الوبائية مسببات الأمراض المعدية السائدة. تلقى المرضى المراهقون / البالغون الذين تتراوح أعمارهم بين 12 و 65 عاماً IMPAVIDO شفويا لمدة 28 يوماً. كانت الجرعة المستهدفة من IMPAVIDO 2.5 مجم / كجم / يوم؛ تلقى المرضى الذين يبلغ وزنهم 15-29 كجم 50 مجم مرة واحدة يومياً ، وتلقى المرضى الذين يبلغ وزنهم 30-45 كجم 50 مجم مرتين يومياً والمرضى الذين يزيد وزنهم عن 46 كجم حصولاً على 50 مجم ثلاث مرات يومياً. كانت معايير الفعالية هي العلاج الأولي (إعادة التهيئة الكاملة للقرحة بعد شهرين من نهاية العلاج) متبوعاً بعلاج محدد (إعادة الاندماج بتشكيل النسيج الظهاري بالكامل بعد 6 أشهر من نهاية العلاج). كان معدل الشفاء المحدد في المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 12 عاماً 27/40 (67.5%) في ماناوس بالبرازيل و 34/40 (85%) في باهيا ، البرازيل.

14.3 علاج داء الليشمانيات المخاطي

أجريت دراسة بذراع واحد لتقييم فعالية كبسولات IMPAVIDO في علاج داء الليشمانيات المخاطي. أجريت الدراسة في بوليفيا حيث *L. braziliensis* هو وبائي الأنواع السائدة.

تسعة وسبعون (79) مريضاً ≤18 عاماً مع وجود ندبة من داء الليشمانيات الجلدي بالإضافة إلى الطفيليات التي تمت ملاحظتها أو استزراعها من مادة آفة أو اختبار جلدي إيجابي ، ولم يتلق أي مرض مصاحب مهم سريريًا ميلتيفوزين بجرعة مستهدفة 2.5 مجم / كجم / يوم لمدة 28 يوماً. بحلول 12 شهراً بعد نهاية العلاج ، كان لدى 49 من المرضى (62 %) حل كامل للوذمة والحمامي والتسلل والتآكل من مواقع الغشاء المخاطي المصابة.

16 كيف يتم التوريد / التخزين والمناولة

تحتوي كل كبسولة من إمبافيدو على 50 ملغ ميلتيفوزين في كبسولة جيلاتينية صلبة ، حمراء ، معتمة. يتم توفير كبسولات IMPAVIDO في بطاقة مطوية قابلة للتقشير / الدفع من خلال بطاقة نفطة. تحتوي كل بطاقة نفطة على 14 كبسولة. تحتوي كل كرتونة على بطاقتي نفطة (01-050-61744-NDC).

يخزن في 20-25°ج (68-77°؛ يسمح للرحلات 15-30°ج (59-86°). يحفظ بعيداً عن الرطوبة. USP [انظر درجة حرارة الغرفة التي تسيطر عليها] F.

الاستغناء فقط في الكرتون الأصلي.

17 معلومات إرشاد المرضى

راجع دليل الأدوية المعتمد من إدارة الغذاء والدواء

17.1 تعليمات الجرعات

- يتم إعطاء IMPAVIDO مع الطعام لتخفيف الآثار الجانبية المعدية المعوية.
- اطلب من المريض ابتلاع الكبسولة كاملة وعدم مضغها أو كسرها. اطلب من المريض إكمال دورة العلاج الكاملة.
- أخبر المريض أن آلام البطن والغثيان والقيء والإسهال من الآثار الجانبية الشائعة للعلاج باستخدام IMPAVIDO وأطلب من المريض إبلاغ مقدم الرعاية الصحية الخاص به إذا كانت هذه الآثار الجانبية المعدية المعوية شديدة أو مستمرة. إرشاد المريض

لاستهلاك سوائيل كافية لتجنب الجفاف وبالتالي خطر إصابة الكلى.

17.2 إناث وذكور إمكانات الإنجاب

- تقديم المشورة للنساء ذوات القدرة الإنجابية لاستخدام وسائيل منع الحمل الفعالة أثناء العلاج بـ IMPAVIDO ولمدة 5 أشهر بعد انتهاء العلاج [انظر التحذير المعبأ والاستخدام في فئات محددة (8.8، 8.1)].
- تقديم المشورة للنساء اللواتي يستخدمن موانع الحمل الفموية لاستخدام طريقة (طرق) غير هرمونية أو بديلة إضافية لمنع الحمل أفعال أثناء العلاج بـ IMPAVIDO في حالة حدوث القيء و / أو الإسهال [انظر التحذيرات والاحتياطات (5.7) والاستخدام في فئات محددة (8.8)].
- نصح الأمهات المرضعات بعدم الإرضاع أثناء العلاج بـ IMPAVIDO ولمدة 5 أشهر بعد اكتمال العلاج [انظر الاستخدام في فئات محددة (8.3)].
- تقديم المشورة للنساء والرجال بأن عقار IMPAVIDO يسبب العقم عند ذكور الجرذان ، ويضعف الخصوبة عند إناث الجرذان ، ويسبب رتق في بصيلات المبيض في إناث الكلاب. إبلاغ المرضى بأن احتمالية ضعف الخصوبة لدى البشر لم يتم تقييمها بشكل كافٍ [انظر التحذيرات والاحتياطات (5.2) والاستخدام في فئات محددة (8.8)].

وزعت من خلال:

1209 Orange Street
Inc. Trust Center
Paladin Therapeutics
ويلمنجتون ، دي 19801

الولايات المتحدة الأمريكية

دليل الدواء
IMPAVIDO® (Im-PA-vee-do)
(ميلتيفوسين)
كبسولات

إقرأ دليل الدواء هذا قبل أن تتلقى IMPAVIDO. لا تحل هذه المعلومات محل التحدث إلى مقدم الرعاية الصحية الخاص بك عن حالتك الطبية أو علاجك.

ماهي أهم المعلومات التي يجب أن أعرفها عن IMPAVIDO؟ قد يتسبب عقار IMPAVIDO في مخاطر جسيمة على الحمل:

- لا تأخذي IMPAVIDO إذا كنت حاملاً. إذا كنت تأخذ IMPAVIDO أثناء الحمل ، فإن طفلك معرض لخطر الموت أو عيوب خلقية خطيرة.
- يجب على النساء اللاتي يمكن أن يصبحن حوامل استخدام وسيلة فعالة لمنع الحمل (وسائل منع الحمل) أثناء علاج IMPAVIDO ولمدة 5 أشهر بعد التوقف عن علاج IMPAVIDO. ناقش مع مقدم الرعاية الصحية الخاص بك طريقة تحديد النسل المناسبة لك
- إذا أصبحت حاملاً أثناء تناول IMPAVIDO ، أخبر مقدم الرعاية الصحية الخاص بك على الفور. تحدث إلى مقدم الرعاية الصحية الخاص بك حول المشاركة في سجل الحمل IMPAVIDO. هذه دراسة لمعرفة كيفية تأثير IMPAVIDO على الحمل والرضع. يمكنك التسجيل في هذا السجل عن طريق الاتصال بالرقم xxxxxxxx

ما هو IMPAVIDO؟

هو دواء وصفة طبية يستخدم لعلاج أنواع معينة من داء الليشمانيات IMPAVIDO

- داء الليشمانيات الحشوي (يؤثر على أعضاءك الداخلية)
- داء الليشمانيات الجلدي (يصيب بشرتك)
- داء الليشمانيات المخاطي (يصيب أنفك وفمك وحلقك)

من غير المعروف ما إذا كان عقار IMPAVIDO آمناً وفعالاً للأطفال دون سن 12 عاماً.

من الذي لا يجب أن يأخذ IMPAVIDO؟ لا تأخذ IMPAVIDO إذا كنت:

- حامل
- لديك متلازمة سجوجرن لارسون
- لديك حساسية من الميلتيفوزين أو أي من مكونات IMPAVIDO. انظر نهاية هذه النشرة للحصول على قائمة المكونات في IMPAVIDO.
- هي امرأة يمكنها الحمل ولم تجر اختبار حمل. يجب على النساء القادرات على الحمل إجراء اختبار حمل في البول أو الدم قبل تناول IMPAVIDO.
- كنت امرأة يمكن أن تصبح حاملاً ولست على استعداد لاستخدام وسيلة فعالة لمنع الحمل أثناء علاج IMPAVIDO ولمدة 5 أشهر بعد العلاج

قبل أن تأخذ IMPAVIDO ، أخبر مقدم الرعاية الصحية الخاص بك عن جميع حالاتك الطبية ، بما في ذلك إذا كنت:

- لديك مشاكل في الكلى أو الكبد. يجب على مقدم الرعاية الصحية الخاص بك إجراء فحوصات الدم لفحص الكلى والكبد قبل بدء العلاج باستخدام IMPAVIDO وأثناءه وبعده.
- حامل أو تخططين للحمل. قد يؤدي عقار IMPAVIDO طفلك الذي لم يولد بعد.
- الرضاعة الطبيعية أو التخطيط للرضاعة الطبيعية. من غير المعروف ما إذا كان IMPAVIDO ينتقل إلى حليب الأم. تحدث إلى مقدم الرعاية الصحية الخاص بك حول أفضل طريقة لإطعام طفلك إذا كنت تتناول IMPAVIDO. يجب تجنب الرضاعة الطبيعية أثناء تناول عقار IMPAVIDO ولمدة 5 أشهر بعد التوقف عن تناول IMPAVIDO.
- أخبر مقدم الرعاية الصحية الخاص بك عن جميع الأدوية التي تتناولها ، بما في ذلك الأدوية التي تصرف دون وصفة طبية والفيتامينات والمكملات العشبية.

كيف يجب أن أخذ IMPAVIDO؟

- خذ IMPAVIDO تماماً كما يخبرك مقدم الرعاية الصحية الخاص بك.
- أكمل علاج IMPAVIDO لمدة 28 يوماً بالكامل.
- تناول كبسولات IMPAVIDO كاملة. لا تكسر أو تسحق أو تذوب أو تمضغ IMPAVIDO قبل البلع.
- تناول عقار IMPAVIDO مع الطعام للمساعدة في تقليل مشاكل المعدة.

ماهي الآثار الجانبية المحتملة ل IMPAVIDO؟ قد يتسبب عقار IMPAVIDO

في حدوث آثار جانبية خطيرة ، بما في ذلك:

انظر "ما هي أهم المعلومات التي يجب أن أعرفها عن IMPAVIDO؟"

- مشاكل الخصوبة في ذكور وإناث الجرذان واضطراب الدورة الشهرية في إناث الكلاب. من غير المعروف ما إذا كان عقار IMPAVIDO يسبب مشاكل في الخصوبة عند الرجال أو النساء
- ألم الخصية وغياب أو نقص القذف
- مشاكل الكلى والكبد
- مشاكل في المعدة. يمكن أن يسبب IMPAVIDO القيء والإسهال والجفاف. اتصل بمقدم الرعاية الصحية الخاص بك على الفور إذا كنت تعاني من القيء الشديد والإسهال الذي لا يختفي. اشرب الكثير من الماء للمساعدة في منع الجفاف أثناء القيء والإسهال.
- انخفاض فعالية حبوب منع الحمل. قد يتسبب القيء والإسهال في جعل حبوب منع الحمل أقل فعالية في منع الحمل. استخدم وسيلة إضافية لتحديد النسل ، مثل الواقي الذكري مع مبيد النطاف ، حتى تختفي من القيء والإسهال.
- انخفاض في عدد الصفائح الدموية (وهي خلايا الدم التي تساعد على تجلط الدم).

• **مشاكل جلدية خطيرة.** يمكن أن يسبب IMPAVIDO مشكلة جلدية خطيرة تسمى متلازمة ستيفنز جونسون. إذا أصبت بطفح جلدي مع ظهور بثور أثناء تناول IMPAVIDO ، فتوقف عن تناول IMPAVIDO على الفور واتصل بمقدم الرعاية الصحية الخاص بك.

تتضمن الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً لـ IMPAVIDO ما يلي: الغثيان والقيء والإسهال. تشمل الآثار الجانبية الأخرى آلام البطن ، وانخفاض الشهية ، والدوخة ، والصداع ، والنعاس ، وحكة الجلد ، والتشوهات في اختبارات الكبد أو الكلى.

أخبر مقدم الرعاية الصحية الخاص بك إذا كان لديك أي أثر جانبي يزعجك أو لا يختفي. هذه ليست كل الآثار الجانبية المحتملة لـ IMPAVIDO. لمزيد من المعلومات ، اسأل مقدم الرعاية الصحية الخاص بك.

يمكنك الإبلاغ عن الآثار الجانبية لـ FDA على الرقم 1-800-1088-FDA.

كيف يمكنني تخزين IMPAVIDO؟

- قم بتخزين IMPAVIDO في درجة حرارة الغرفة بين 68 درجة فهرنهايت إلى 77 درجة فهرنهايت (20 درجة مئوية إلى 25 درجة مئوية).
- يحمي IMPAVIDO من الرطوبة.

احفظ IMPAVIDO وجميع الأدوية بعيداً عن متناول الأطفال.

معلومات عامة حول الاستخدام الآمن والفعال لـ IMPAVIDO.

توصف الأدوية أحياناً لأغراض أخرى غير تلك المذكورة في دليل الدواء هذا. لا تستخدم IMPAVIDO لحالة لم يتم وصفها لها. يلخص دليل الدواء هذا أهم المعلومات حول IMPAVIDO. إذا كنت ترغب في مزيد من المعلومات ، تحدث إلى مقدم الرعاية الصحية أو الصيدلي. يمكنك أن تطلب من رعايتك الصحية أو الصيدلي الحصول على معلومات حول IMPAVIDO مكتوبة للمهنيين الصحيين.

لا تعطي IMPAVIDO لأشخاص آخرين ، حتى لو كان لديهم نفس الأعراض التي تعاني منها

لديك. لمزيد من المعلومات ، انتقل إلى www.TRADENAME.com أو www.dailymed.nlm.nih.gov ، أو اتصل بالرقم 1-XXX-XXX-XXXX

ماهي مكونات IMPAVIDO؟ العنصر النشط: ميلتييفوسين

مكونات غير فعالة: ثاني أكسيد السيليكون الغرواني ، السليلوز الجريزوفولفين ، مونوهيدرات اللاكتوز ، التلك ، وستيرات المغنيسيوم. تحتوي غلاف الكبسولة على الجيلاتين وثاني أكسيد التيتانيوم وأكسيد الحديديك والماء النقي.

تم توزيعها بواسطة: Paladin Therapeutics ، Inc.

صدر: شهر سنة

تمت الموافقة على دليل الدواء هذا من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية.