

TITLE - MILTEFOSINE / IMPAVIDO MEDICATION PATIENT INFORMATION IN THAI

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.

จุดเด่นของข้อมูลการสั่งจ่าย ไฮไลต์เหล่านี้ไม่ได้รวมข้อมูลทั้งหมดที่จำเป็นต่อการ
ใช้ IMPAVIDO อย่างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ ดูข้อมูลการสั่งจ่ายยา
IMPAVIDO ฉบับเต็ม

อิมพาวิด (มิลเทโฟซีน) แคปซูล สำหรับใช้ในช่องปาก การ
อนุมัติเบื้องต้นของสหรัฐฯ: 2014

**คำเตือน: ความเป็นพิษต่อตัวอ่อนและการในครรภ์ ดูข้อมูลการ
สั่งจ่ายยาฉบับเต็มสำหรับคำเตือนชนิดบรรจุกล่องที่สมบูรณ์**

อิมพาวิดอาจทำให้ทารกในครรภ์ได้รับอันตราย การเสียชีวิตของทารกในครรภ์และ
การก่อกวนในครรภ์ เกิดขึ้นในสัตว์ที่ได้รับ miltefosine ในปริมาณที่ต่ำกว่า
ปริมาณที่แนะนำของมนุษย์ ห้ามใช้ IMPAVIDO กับสตรีมีครรภ์ รับการทดสอบ
การตั้งครรภ์ในสตรีหรือปัสสาวะในสตรีที่มีศักยภาพในการสืบพันธุ์ก่อนกำหนดอิม
พาวิด
แนะนำให้สตรีมีศักยภาพในการสืบพันธุ์เพื่อใช้การคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพใน
ระหว่างการรักษาและเป็นเวลา 5 เดือนหลังการรักษา (4.1, 5.1, 8.1, 8.8, 13.1)

ข้อบ่งใช้และการใช้งาน

อิมพาวิดเป็นยา antileishmanial ที่ระบุในผู้ใหญ่และ
วัยรุ่น >อายุ 12 ปี ซึ่งน้ำหนัก≥30 กก. (66 ปอนด์) สำหรับการรักษา:

- ลิชมาเนียในอวัยวะภายในเนื่องจาก*Leishmania* (1).
 - ลิชมาเนียที่ผิวหนังเนื่องจาก*Leishmania* *brasiliensis*, *Leishmania* *guyanaensis*, *Leishmania* *trypomaculosa*, และ*Leishmania* *trypomaculosa* (1).
 - โรคลิชมาเนียเยื่อเมือกเนื่องจาก*Leishmania braziliensis* (1).
- ใช้งาน:** *Leishmania* ยีสต์ที่ประเมินในการทดลองทางคลินิกใช้ข้อมูลทางระบาดวิทยา อาจมี
ความแตกต่างทางภูมิศาสตร์ในการตอบสนองของสิ่งเดียวกัน *Leishmania* สายพันธุ์กับอิม
พาวิด (1, 14) ประสิทธิภาพของอิมพาวิดในการรักษาผู้อื่น *Leishmania* สายพันธุ์ยังไม่ได้
รับการประเมิน

ปริมาณและการบริหาร

จัดการกับอาหารเพื่อบรรเทาอาการไม่พึงประสงค์ทางเดินอาหาร

- 30 ถึง 44 กก.: หนึ่งแคปซูล 50 มก. วันละสองครั้งเป็นเวลา 28 วันติดต่อกัน (2)
- 45 กก. หรือมากกว่า: หนึ่งแคปซูล 50 มก. สามครั้งต่อวันเป็นเวลา 28 วันติดต่อกัน (2)

รูปแบบการให้ยาและจุดแข็ง

IMPAVIDO แต่ละเม็ดสำหรับรับประทานประกอบด้วย miltefosine 50 มก. (3)

ข้อห้าม

- การตั้งครรภ์ (4.1, 8.1, 8.8, 13.1)
- Sjögren-Larsson-Syndrome (4.2, 12.3)
- ภูมิไวเกินที่มีต่อมิลเทโฟซีนหรือสารเพิ่มปริมาณใด ๆ ของมัน (4.3)

คำเตือนและข้อควรระวัง

- ความเป็นพิษต่อตัวอ่อนและการในครรภ์ ห้ามใช้สตรีมีครรภ์ รับการทดสอบ
การตั้งครรภ์ในปัสสาวะหรือซีรัมก่อนเริ่มการรักษา แนะนำให้ใช้การคุมกำเนิด
อย่างมีประสิทธิภาพในสตรีที่มีศักยภาพในการสืบพันธุ์ (Boxed Warning, 5.1,
8.1, 8.8, 13.1)
- ผลการสืบพันธุ์ มิลเทโฟซีนทำให้เกิดอวัยวะและภาวะเจริญพันธุ์บกพร่องในหนู
เพศผู้และภาวะเจริญพันธุ์บกพร่องในหนูเพศเมีย แนะนำให้ผู้ป่วยที่มีความเป็นพิษ
ต่อระบบสืบพันธุ์ในการศึกษาในสัตว์ทดลองและประเมินผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นต่อ
ภาวะเจริญพันธุ์ของมนุษย์อย่างเพียงพอ (13.1)
- ผลกระทบของไต ตรวจสอบ creatinine ในซีรัมระหว่างการรักษาและ 4 สัปดาห์
หลังสิ้นสุดการรักษา (5.3, 6.1)
- ผลกระทบของตับ ตรวจสอบ transaminases และ bilirubin ระหว่างการรักษา
(5.4, 6.1)
- ผลต่อระบบทางเดินอาหาร. ส่งเสริมการบริโภคของเหลว (5.5)
- ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ. ตรวจสอบจำนวนเกล็ดเลือดระหว่างการรักษาโดยเฉพาะอย่างยิ่งเกี่ยวกับ
อวัยวะภายใน (5.6, 6.1)
- การดูดซึมของยาคุมกำเนิด แนะนำให้ใช้วิธีการคุมกำเนิดแบบอื่นหากเกิดอาการ
อาเจียนและ/หรือท้องร่วง (5.7)
- กลุ่มอาการสตีเวนส์-จอห์นสัน ยกเลิก IMPAVIDO (5.8)

อาการไม่พึงประสงค์

- อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นใน≥2% ของผู้ป่วย ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน
ท้องร่วง ปวดศีรษะ ความอยากอาหารลดลง เวียนศีรษะ ปวดท้อง อาการคัน
อาการง่วงซึม ทรานส์อะมิเนสสูง และครีเอตินีนสูง (6.1)

หากต้องการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่สงสัย ติดต่อ Paladin
Therapeutics Inc. ที่ 1-888-550-6060 หรือ FDA ที่ 1-800-FDA-1088 หรือ
www.fda.gov/medwatch

ปฏิสัมพันธ์ระหว่างยา

- อิมพาวิดไม่ได้ยับยั้งเอนไซม์ไซโตโครม P450 ของมนุษย์ในหลอดทดลอง
- อิมพาวิดไม่กระทบการทำงานของไซโตโครม 3A ในหนู (7, 12.3)

ใช้ในประชากรเฉพาะ

- การตั้งครรภ์: ไม่ควรใช้ IMPAVIDO ระหว่างตั้งครรภ์ รับการทดสอบการตั้งครรภ์
ในปัสสาวะหรือซีรัมในสตรีที่มีศักยภาพในการสืบพันธุ์ก่อนกำหนด (4.1, 5.1, 8.1,
8.8, 13.1)
- พยาบาลมารดา: เลิกใช้ยาหรือพยาบาลตามความสำคัญของยาต่อมารดา หลีกเลี่ยง
การเลี้ยงลูกด้วยนมแม่เป็นเวลา 5 เดือนหลังการรักษาด้วย IMPAVIDO (8.3)
- หญิงและชายที่มีศักยภาพในการสืบพันธุ์: แนะนำให้สตรีใช้การคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพ
ระหว่างการรักษาและเป็นเวลา 5 เดือนหลังการรักษา ให้คำแนะนำ
แก่ผู้ป่วยที่เป็นพิษต่อการเจริญพันธุ์ในสัตว์ และประเมินศักยภาพของภาวะเจริญ
พันธุ์ที่บกพร่องในมนุษย์อย่างเพียงพอ (5.1, 5.2, 8.8)

ดู 17 สำหรับข้อมูลการให้คำปรึกษาผู้ป่วยและคู่มือการให้ยา

**ข้อมูลการส่งจ่ายยาฉบับเต็ม: สารบัญ* คำเตือน: ความเป็นพิษต่อ
ตัวอ่อนและการกในครรภ์**

1 ข้อบ่งใช้และการใช้งาน

2 การให้ยาและการบริหาร รูปแบบการให้ยาและ

3 จุดแข็ง

4

- 4.1 การตั้งครรภ์
- 4.2 Sjögren-Larsson-Syndrome
- 4.3 ภูมิไวเกิน

5 คำเตือนและข้อควรระวัง

- 5.1 ความเป็นพิษของตัวอ่อนและการกในครรภ์
- 5.2 ผลกระทบต่อการเจริญพันธุ์
- 5.3 ผลกระทบต่อไต
- 5.4 ผลกระทบต่อตับ
- 5.5 ผลกระทบต่อระบบทางเดินอาหาร
- 5.6 กวาทะเกล็ดเลือดต่ำ
- 5.7 การดูดซึมยาคุมกำเนิด
- 5.8 กลุ่มอาการสตีเวนส์-จอห์นสัน

6 อาการไม่พึงประสงค์

- 6.1 ประสบการณ์การทดลองทางคลินิก
- 6.2 ประสบการณ์หลังการขาย

7 ปฏิกริยาระหว่างยา

8 ใช้ในประชากรเฉพาะ

- 8.1 การตั้งครรภ์
- 8.3 การพยาบาลมารดา
- 8.4 การใช้ในเด็ก
- 8.5 การใช้ผู้สูงอายุ
- 8.6 การด้อยค่าของไต
- 8.7 การด้อยค่าของตับ
- 8.8 หญิงและชายที่มีศักยภาพในการสืบพันธุ์ **ยาเกินขนาด**

10

11 คำอธิบาย

12 เกสซ์วิทยาคลินิก

- 12.1 กลไกการออกฤทธิ์
- 12.3 เกสซ์จลนศาสตร์
- 12.4 จุลชีววิทยา

13 พิษวิทยาที่ไม่ใช่ทางคลินิก

- 13.1 การก่อมะเร็ง การกลายพันธุ์ การด้อยค่าของภาวะเจริญพันธุ์
- 13.2 พิษวิทยาของสัตว์และ/หรือเกสซ์วิทยา **การ**

14 ศึกษาทางคลินิก

- 14.1 การรักษาโรคลิชมาเนียในอวัยวะภายใน
- 14.2 การรักษา Leishmaniasis ทางผิวหนัง
- 14.3 การรักษา Leishmaniasis ของเยื่อเมือก **วิธีการ**

16 จัดหา/จัดเก็บและจัดการข้อมูลการให้คำปรึกษาผู้ป่วย

17

- 17.1 คำแนะนำในการให้ยา
- 17.2 เพศหญิงและเพศชายที่มีศักยภาพในการสืบพันธุ์

* ส่วนหรือส่วนย่อยที่ละเว้นจากข้อมูลการส่งจ่ายยาฉบับเต็มจะไม่อยู่ในรายการ

ข้อมูลการส่งจ่ายเติมรูปแบบ

คำเตือน: ความเป็นพิษต่อตัวอ่อนและการกในครรภ์

อิมพาวิดอาจทำให้ทารกในครรภ์ได้รับอันตราย การเสียชีวิตของทารกในครรภ์และการก่อมาเร็งในครรภ์เกิดขึ้นในสัตว์ที่ได้รับ miltefosine ในปริมาณที่ต่ำกว่าปริมาณที่แนะนำของมนุษย์ ห้ามใช้ IMPAVIDO กับสตรีมีครรภ์ รับการทดสอบการตั้งครรภ์ในซีรัมหรือปัสสาวะในสตรีที่มีศักยภาพในการสืบพันธุ์ก่อนกำหนดอิมพาวิด ผู้หญิงที่มีศักยภาพในการสืบพันธุ์ควรได้รับการแนะนำให้ใช้การคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพระหว่างการรักษาด้วย IMPAVIDO และเป็นเวลา 5 เดือนหลังการรักษา[ดูข้อห้ามใช้ (4.1) คำเตือนและข้อควรระวัง (5.1) การใช้ในประชากรเฉพาะ (8.1, 8.8) และพิษวิทยาที่ไม่ใช่ทางคลินิก (13.1)].

1 ข้อบ่งใช้และการใช้งาน

แคปซูล IMPAVIDO (miltefosine) ระบุไว้ในผู้ใหญ่และวัยรุ่นอายุ 12 ปีที่มีน้ำหนัก ≥ 30 กก. สำหรับการรักษา:

- ลิชมาเนียซิสที่เกี่ยวข้องกับอวัยวะภายในที่เกิดจาก *Leishmania donovani* [ดู การทดลองทางคลินิก (14.1)].
- ลิชมาเนียที่ผิวหนังเกิดจาก *Leishmania braziliensis*, *เลชมาเนีย กายอาเนนซิส*, และ *Leishmania panamensis* (ดู การทดลองทางคลินิก (14.2)].
- โรคลิชมาเนียเยื่อเมือกที่เกิดจาก *Leishmania braziliensis* [ดู การทดลองทางคลินิก (14.3)].

ข้อจำกัดในการใช้งาน:

- *เลชมาเนีย* สปีชีส์ที่ศึกษาในการทดลองทางคลินิกที่ประเมินอิมพาวิดอยู่บนพื้นฐานของข้อมูลทางระบาดวิทยา[ดูการทดลองทางคลินิก (14.1, 14.2)].
- อาจมีความแตกต่างทางภูมิศาสตร์ในการตอบสนองทางคลินิกของสิ่งเดียวกัน *เลชมาเนีย* สายพันธุ์อิมพาวิด[ดูการทดลองทางคลินิก (14.1, 14.2)].
- ประสิทธิภาพของอิมพาวิดในการรักษาผู้อื่น *เลชมาเนีย* สายพันธุ์ยังไม่ได้รับการประเมิน

2 ปริมาณและการบริหาร

ระยะเวลาการรักษา 28 วันติดต่อกัน จัดการกับอาหารเพื่อบรรเทาอาการไม่พึงประสงค์ทางเดินอาหาร

ตารางที่ 1: ปริมาณ Miltefosine

น้ำหนัก	ปริมาณและการบริหาร
30 กก. ถึง 44 กก.	หนึ่งแคปซูล 50 มก. วันละสองครั้งพร้อมอาหาร (อาหารเช้าและเย็น)
45 กก. ขึ้นไป	หนึ่งแคปซูล 50 มก. วันละสามครั้งพร้อมอาหาร (อาหารเช้า กลางวัน และเย็น)

3 รูปแบบการให้ยาและจุดแข็ง

แคปซูลปากเปล่า IMPAVIDO® (มิลเตโฟซิน) เป็นแคปซูลเจลาตินชนิดแข็งทึบแสงสีแดง โดยมีรอย "PLB" ประทับบนตัวแคปซูล และพิมพ์ "MILT 50" บนฝาโดยใช้หมึกสีขาว แต่ละแคปซูลประกอบด้วย miltefosine 50 มก*[ดูคำอธิบาย (11) วิธีการจัดหา/การจัดเก็บและการจัดการ (16)]*.

4 ข้อห้าม

4.1 การตั้งครรภ์

อิมพาวิดออาจทำให้ทารกในครรภ์ได้รับอันตราย อิมพาวิดอมีข้อห้ามในสตรีมีครรภ์ รับการทดสอบการตั้งครรภ์ในปัสสาวะหรือซีรัมก่อนกำหนด IMPAVIDO*[ดูคำเตือนและการใช้ในกลุ่มประชากรเฉพาะ (8.1)]*.

4.2 Sjögren-Larsson-Syndrome

IMPAVIDO มีข้อห้ามในผู้ป่วยที่มี Sjögren-Larsson-Syndrome*[ดูเภสัชวิทยาคลินิก (12.3)]*.

4.3 ภูมิไวเกิน

ห้ามใช้ IMPAVIDO ในผู้ป่วยที่แพ้ยา miltefosine หรือสารเพิ่มปริมาณ IMPAVIDO ใดๆ

5 คำเตือนและข้อควรระวัง

5.1 ความเป็นพิษของตัวอ่อนและการกในครรภ์

มิลเตโฟซินอาจทำให้ทารกในครรภ์ได้รับอันตราย ความเป็นพิษของตัวอ่อนและการกในครรภ์ ซึ่งรวมถึงความตายและการทำให้เกิดการก่อกำเนิดในครรภ์ พบได้ในสัตว์ที่ได้รับ miltefosine ก่อนการผสมพันธุ์ ระหว่างการตั้งครรภ์ระยะแรก และระหว่างการสร้างอวัยวะที่ต่ำกว่าขนาดยาสูงสุดที่แนะนำสำหรับคน (MRHD) ห้ามใช้อิมพาวิดอในสตรีมีครรภ์ รับการทดสอบการตั้งครรภ์ในปัสสาวะหรือซีรัมก่อนที่จะกำหนดให้ IMPAVIDO แก่สตรีที่มีศักยภาพในการสืบพันธุ์ แนะนำให้สตรีมีศักยภาพในการสืบพันธุ์เพื่อใช้การคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพระหว่างการรักษาด้วย IMPAVIDO และเป็นเวลา 5 เดือนหลังจากเสร็จสิ้นการรักษา*[ดูคำเตือนชนิดบรรจุกล่อง ข้อห้าม (4.1) และการใช้ในกลุ่มประชากรเฉพาะ (8.1, 8.8)]*.

5.2 ผลกระทบต่อการเจริญพันธุ์

ผู้หญิง

Miltefosine ทำให้เกิดภาวะเจริญพันธุ์บกพร่องในหนูและ atresia follicular atresia และ diestrus แบบย้อนกลับในสุนัขที่ขนาดประมาณ 1.0 และ 0.2 เท่าตามลำดับของ MRHD ตามการเปรียบเทียบพื้นที่ผิวภายใต้เส้นกราฟที่ไม่ใช่ทางคลินิก (13.1)]. ยังไม่มีการศึกษาผลกระทบต่อการเจริญพันธุ์ของเพศหญิงอย่างเป็นทางการ

ผู้ชาย

Miltefosine ทำให้จำนวนอสุจิที่ทำงานได้ลดลงและความอุดมสมบูรณ์บกพร่องในหนูที่ได้รับในปริมาณประมาณ 0.4 เท่าของ MRHD [ดูพิชวิทยาทที่ไม่ใช่ทางคลินิก (13.1)]. ปริมาณที่สูงขึ้นในหนูคือประมาณ 1.0 เท่าของ MRHD ทำให้เกิดการฝ่อของอวัยวะและภาวะเจริญพันธุ์บกพร่องซึ่งไม่สามารถย้อนกลับได้เต็มที่ 10 สัปดาห์หลังจากสิ้นสุดการให้ยา

มีรายงานอาการปวดถุงอัณฑะและการหลังลดลงหรือไม่มีการหลังในระหว่างการรักษาในระหว่างการรักษาด้วย IMPAVIDO [ดูอาการไม่พึงประสงค์ (6.2)]. ผลกระทบของอิมพาวิดต่อภาวะเจริญพันธุ์ของมนุษย์ยังไม่ได้รับการศึกษาอย่างเพียงพอ

ให้คำแนะนำแก่ผู้หญิงและผู้ชายเกี่ยวกับการค้นพบภาวะเจริญพันธุ์ของสัตว์ และประเมินศักยภาพของภาวะเจริญพันธุ์ที่บกพร่องด้วยการรักษาด้วย IMPAVIDO ในมนุษย์อย่างเพียงพอ

5.3 ผลกระทบต่อไต

ระดับครีเอตินินในเลือดสูงขึ้น (Cr) ถูกบันทึกไว้ในการทดลองทางคลินิกเพื่อประเมิน IMPAVIDO ในการรักษาโรคลิชมาเนียที่ผิวหนัง เยื่อเมือก และอวัยวะภายใน ติดตามการทำงานของไตทุกสัปดาห์ในผู้ป่วยที่ได้รับ IMPAVIDO ระหว่างการรักษาและ 4 สัปดาห์หลังสิ้นสุดการรักษา [ดูอาการไม่พึงประสงค์ (6.1)].

5.4 ผลกระทบต่อดับ

การเพิ่มขึ้นของ transaminases ดับ (ALT, AST) และบิลิรูบินถูกบันทึกไว้ในการทดลองทางคลินิกเพื่อประเมิน IMPAVIDO ในการรักษาโรคลิชมาเนียที่เกี่ยวข้องกับอวัยวะภายใน ตรวจสอบดับ transaminases (ALT, AST) และบิลิรูบินระหว่างการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับ IMPAVIDO [ดูอาการไม่พึงประสงค์ (6.1)].

5.5 ผลกระทบต่อระบบทางเดินอาหาร

การอาเจียนและ/หรือท้องร่วงมักเกิดขึ้นระหว่างการบริหาร IMPAVIDO และอาจส่งผลให้ปริมาณลดลง ส่งเสริมการบริโภคของเหลวเพื่อหลีกเลี่ยงการสูญเสียปริมาตร [ดูอาการไม่พึงประสงค์ (6.1)].

5.6 ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำในระหว่างการรักษาได้รับการรายงานในผู้ป่วยที่ได้รับ leishmaniasis เกี่ยวกับอวัยวะภายใน ตรวจสอบจำนวนเกล็ดเลือดระหว่างการรักษาโรคลิชมาเนียที่เกี่ยวข้องกับอวัยวะภายใน [ดูอาการไม่พึงประสงค์ (6.1, 6.2)].

5.7 การดูดซึมยากุมกำเนิด

การอาเจียนและ/หรือท้องร่วงที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษาด้วยอิมพาวิด อาจส่งผลต่อการดูดซึมยากุมกำเนิด ดังนั้นจึงส่งผลต่อประสิทธิภาพของยาเหล่านี้ หากอาเจียนและ/หรือท้องร่วงเกิดขึ้นระหว่างการรักษาด้วย IMPAVIDO แนะนำให้สตรีใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพเพิ่มเติมที่ไม่ใช่ฮอร์โมนหรือวิธีอื่น

5.8 กลุ่มอาการสติเวินส์-จอห์นสัน

มีรายงานกลุ่มอาการสติเวินส์-จอห์นสันในระหว่างการรักษาด้วยอิมพาวิดอ ยุติการใช้อิมพาวิดอ หากพบผื่นที่ลอกออกหรือมีผื่นขึ้นในระหว่างการรักษา[ดูอาการไม่พึงประสงค์ (6.1)].

6 อาการไม่พึงประสงค์

เนื่องจากการทดลองทางคลินิกดำเนินการภายใต้สภาวะที่แตกต่างกันอย่างมาก อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการทดลองทางคลินิกของยาหนึ่งๆ จึงไม่สามารถเปรียบเทียบโดยตรงกับอัตราในการทดลองทางคลินิกของยาอื่น และอาจไม่สะท้อนถึงอัตราที่สังเกตได้ในทางปฏิบัติ

6.1 ประสิทธิภาพการทดลองทางคลินิก

Leishmaniasis เกี่ยวกับอวัยวะภายใน

การทดลองระยะที่ 3 ดำเนินการในผู้ป่วยอายุ 12 ปีขึ้นไปในอินเดีย ผู้ป่วยสองร้อยเก้าสิบคน (299) คน (ชาย 211 คนและสตรี 88 คน) ได้รับความ IMPAVIDO ทางปากที่ขนาดเป้าหมาย 2.5 มก./กก./วัน เป็นเวลา 28 วัน (50 มก. แคปซูลวันละครั้ง หากน้ำหนักน้อยกว่า 25 กก. และแคปซูล 50 มก. วันละ 2 ครั้ง ถ้าน้ำหนัก 25 กก. ขึ้นไป) ผู้ป่วยมีอายุระหว่าง 12 ถึง 64 ปี น้ำหนักอยู่ระหว่าง 15 ถึง 67 กก. (น้ำหนักเฉลี่ย 38.6 กก.) และดัชนีมวลกายอยู่ระหว่าง 8.2 ถึง 24 (เฉลี่ย 16.1) ผู้ป่วยเก้าสิบเก้า (99) รายได้รับ amphotericin B deoxycholate 1 มก./กก./วัน ทางหลอดเลือดดำวันเว้นวันเป็นเวลา 15 ครั้ง ผู้ชายที่ได้รับ IMPAVIDO มีเปอร์เซ็นต์ที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ amphotericin B.

น้อยกว่า 1% ของผู้ป่วยที่ได้รับ IMPAVIDO เสียชีวิต (2/299) และไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับ amphotericin B เสียชีวิต อาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงได้รับการรายงานใน 2% ของผู้รับ IMPAVIDO (6/299) และ 1% ของผู้รับ amphotericin B (1/99) ผู้ป่วยประมาณ 3% หยุดการรักษาในแต่ละแขนงการรักษาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ อาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงและอาการไม่พึงประสงค์ที่นำไปสู่การเลิกยาที่คิดว่าเกี่ยวข้องหรืออาจเกี่ยวข้องกับ IMPAVIDO ได้แก่ กลุ่มอาการสติเวินส์-จอห์นสัน ภาวะมีเสนาและภาวะเกล็ดเลือดต่ำ โรคข้ออักเสบและผื่นที่ผิวหนัง CTCAE¹ ที่องรั้งระดับ 4 (อุจจาระ ≥ 10 ครั้งต่อวัน) และภาวะบิลิรูบินในเลือดสูง CTCAE ระดับ 4 (≥10x ชิด จำกัด บนของ ULN ปกติ)

ตารางที่ 2: การรักษาปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นใน ≥ 2% ของผู้ป่วยโรคลิชมาเนียในอวัยวะภายในที่ได้รับ IMPAVIDO

อวัยวะระบบ เทอมที่ต้องการ	อิมพาวิดอ ยังไม่มีข้อความ = 299	แอมโฟเทอริซิน บี ดีออกซีโคเลต ยังไม่มีข้อความ = 99
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร		
ท้องเสีย	61 (20.4%)	6 (6.1%)
อาเจียน	113 (37.8%)	20 (20.0%)
ความผิดปกติทั่วไป		
อาการอ่อนเพลีย/เหนื่อย	19 (6.3%)	4 (4.0%)
ความผิดปกติของการเผาผลาญและโภชนาการ		
ลดความอยากอาหาร	69 (23.1%)	22 (22.2%)

¹เกณฑ์คำศัพท์ทั่วไปสำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ในการศึกษานี้ creatinine (Cr) มีค่า ≥ 1.5 เท่าของค่าพื้นฐานที่เกิดขึ้นในประมาณ 10% ของผู้รับ IMPAVIDO และใน 40% ของผู้รับ amphotericin B เมื่อสิ้นสุดการรักษา ร้อยละสิบของอาสาสมัครในแต่ละแขนงมีระดับ $Cr \geq 1.5$ เท่าเหนือระดับพื้นฐานในการติดตาม 6 เดือน ไม่มีผู้รับ IMPAVIDO ที่หยุดการรักษาเนื่องจากการยกระดับ Cr

การเพิ่มขึ้นของทรานส์อะมีเนสระหว่างการรักษาเกิดขึ้นในผู้รับ IMPAVIDO มากถึงครึ่งหนึ่งและสูงถึงหนึ่งในสามของผู้รับยา amphotericin B ระดับความสูงไม่รุนแรง ($< 3x$ ULN) หรือปานกลาง ($3- 5x$ ULN) ใน 94% และ 6% ตามลำดับของผู้ป่วยที่ได้รับ IMPAVIDO ซึ่งมีระดับความสูง ไม่มีผู้ป่วยรายใดหยุดการรักษาเนื่องจากมีเอนไซม์ transaminases สูง

เมื่อสิ้นสุดการรักษา ผู้รับ IMPAVIDO 62% และ 2.4% และผู้รับ amphotericin B 54% และ 2% มีเกล็ดเลือด $< 150,000$ และ $< 50,000$ ตามลำดับ

Leishmaniasis ที่ผิวหนัง

ประสิทธิภาพของ IMPAVIDO ในการรักษาโรคลิชมาเนียที่ผิวหนังได้รับการประเมินในการทดลองที่ควบคุมด้วยยาหลอกหนึ่งครั้งที่ทำเนิการในโคลอมเบียและกัวเตมาลา และในการทดลองเปรียบเทียบสองครั้งที่ทำเนิการในโบลิเวียและบราซิลตามลำดับ ในการทดลองที่ควบคุมด้วยยาหลอก ผู้ป่วย 89 ราย (89) ที่อายุ 12 ปีขึ้นไปได้รับยา IMPAVIDO เป้าหมาย 2.5 มก./กก./วัน เป็นเวลา 28 วันและสี่สิบสี่ (44) ได้รับยาหลอก ในการทดลองเปรียบเทียบ ผู้ป่วยหนึ่งร้อยยี่สิบ (120) คนที่มีอายุ ≥ 12 ปี ได้รับยา IMPAVIDO เป้าหมาย 2.5 มก./กก./วัน เป็นเวลา 28 วัน และผู้ป่วยห้าสิบแปด (58) รายได้รับแอนติโมนี เพนตาวาเลนท์ 20 มก./กก./วัน (เมกลูมิน) ทางหลอดเลือดเป็นเวลา 20 วัน

ตารางที่ 3: อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นใน $\geq 2\%$ ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย IMPAVIDO ≥ 12 ปีที่เป็นโรค ลิชมาเนียทางผิวหนังในการทดลองที่ควบคุมด้วยยาหลอก

อวัยวะระบบ เทอมที่ต้องการ	อิมพาวีโด ยังไม่มีความ = 89	ยาหลอก ยังไม่มีความ = 44
ความผิดปกติของหูและเขาวงกต		
อาการเมารถ	26 (29.2%)	10 (22.7%)
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร		
อาการปวดท้อง	10 (11.2%)	3 (6.8%)
ท้องเสีย	7 (7.9%)	2 (4.5%)
คลื่นไส้	32 (35.9%)	5 (11.1%)
อาเจียน	4 (4.5%)	0
ความผิดปกติของไซตั่วทั่วไปและการบริหาร		
Malaise	3 (3.4%)	1 (2.3%)
ไพรเซีย	5 (5.6%)	2 (4.5%)
ความผิดปกติของระบบประสาท		
เวียนหัว	4 (4.5%)	0
ปวดศีรษะ	25 (28.1%)	10 (22.7%)
ง่วงนอน	3 (3.4%)	0
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง		
อาการคัน	4 (4.5%)	0

ตารางที่ 4: อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นใน $\geq 2\%$ ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย IMPAVIDO ≥ 12 ปีที่เป็นโรคโลหิตจางในผู้ป่วยที่ได้รับการทดลองเปรียบเทียบสองครั้ง

อวัยวะระบบ เทอมที่ต้องการ	อิมพาวิด ยังไม่มีข้อความ = 120	แมกลูมิน ยังไม่มีข้อความ = 58
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร		
อาการปวดท้อง	9 (7.5%)	3 (5.2%)
ท้องเสีย	18 (15.0%)	3 (5.2%)
คลื่นไส้	50 (41.7%)	3 (5.2%)
อาเจียน	33 (27.5%)	0
การติดเชื้อและการติดเชื้อ		
น้ำเหลืองอักเสบ	7 (5.8%)	0
ความผิดปกติของการเผาผลาญและโภชนาการ		
ลดความอยากอาหาร	13 (10.8%)	4 (5.8%)
ความผิดปกติของระบบประสาท		
เวียนหัว	15 (12.5%)	4 (6.9%)
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง		
อาการคัน	7 (5.8%)	0

ในการทดลองที่ควบคุมด้วยยาหลอก ผู้ป่วย IMPAVIDO 12/89 คน (13.4%) มี Cr เพิ่มขึ้น 1.5-3 เท่าจากระดับพื้นฐาน เมื่อเทียบกับ 2/44 (4.5%) ที่ได้รับยาหลอกเมื่อสิ้นสุดการรักษา ในการทดลองเปรียบเทียบ กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ IMPAVIDO หรือพลาสมาพลาสมาในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกันมีระดับ Cr สูงกว่าค่าพื้นฐานที่ 3 และ 6 เดือนหลังการรักษา (ประมาณ 5%) ประมาณ 25% ของอาสาสมัคร IMPAVIDO และ 11% ของกลุ่มพลาสมา pentavalent มีระดับ Cr สูงกว่าค่าพื้นฐาน 1.5-3 เท่าเมื่อสิ้นสุดการรักษาในการทดลองควบคุมทั้งสองแบบ ความถี่ของ AST และ ALT เพิ่มขึ้นเหนือขีดจำกัดบนของค่าปกติเมื่อสิ้นสุดการรักษามีความคล้ายคลึงกันใน IMPAVIDO และผู้รับยาหลอก (ประมาณ 5%)

อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่พบในกลุ่ม IMPAVIDO $<2\%$ ได้แก่ โรคโลหิตจาง ต่อมาน้ำเหลือง ท้องอืด ท้องผูก กลืนลำบาก ท้องอืด อ่อนเพลีย ไม่สบายตัว ฝี เชลลูไลติส ecthyma อาชา ปวดอัมตะบวมที่อัมตะ กลุ่มอาการสตีเวนส์-จอห์นสัน ลมพิษ, ผื่น, pyoderma

6.2 ประสบการณ์หลังการขาย

มีการระบุถึงอาการข้างเคียงดังต่อไปนี้ระหว่างการใช้ IMPAVIDO ทั่วโลก เนื่องจากปฏิกิริยาเหล่านี้มีรายงานโดยสมัครใจจากประชากรที่มีขนาดไม่แน่นอน จึงเป็นไปได้เสมอที่จะประมาณความถี่ของปฏิกิริยาเหล่านี้ได้อย่างน่าเชื่อถือหรือสร้างความสัมพันธ์เชิงสาเหตุกับการได้รับยา

ความผิดปกติของเลือดและน้ำเหลือง: ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ, ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร: melena

ความผิดปกติทั่วไป: อาการบวมทั่วตัว, อาการบวมที่ส่วนปลาย

ความผิดปกติของตับและท่อน้ำดี: โรคดีซ่าน

ความผิดปกติของระบบประสาท: ชัก

ระบบสืบพันธุ์และความผิดปกติของเต้านม: ปวดอัมตะ ปริมาณน้ำอสุจิลดลง ไม่มีน้ำอสุจิ

ความผิดปกติของหลอดเลือด: epistaxis

7 ปฏิกริยาระหว่างยา

ในหลอดทดลองและการศึกษาเมแทบอลิซึมของสัตว์พบว่า miltefosine ไม่ได้กระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 ที่สำคัญของมนุษย์อย่างชัดเจน[*ดูเภสัชวิทยาคลินิก (12.3)*]. ยังไม่มีการประเมินศักยภาพของมิลเทโฟซินในการโต้ตอบกับผู้ขนส่งยา

8 ใช้ในประชากรเฉพาะ

8.1 การตั้งครรภ์

หมวดหมู่การตั้งครรภ์ D

สรุปความเสี่ยง

อิมพาวิดอาจทำให้ทารกในครรภ์ได้รับอันตราย ไม่มีข้อมูลการตั้งครรภ์ของมนุษย์ อย่างไรก็ตาม ความเป็นพิษของตัวอ่อนในครรภ์รวมถึงการเสียชีวิตและการก่อกำเนิดในครรภ์ พบในการศึกษาตัวอ่อนและการก่อกำเนิดในครรภ์ในหนูและกระต่ายที่ได้รับ miltefosine ทางปากในระหว่างการสร้างอวัยวะในขนาดยาที่ 0.06 และ 0.2 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำสำหรับคน (MRHD) ตามลำดับ ตามการเปรียบเทียบพื้นที่ผิวภายใต้การก่อกำเนิด (BSA) พบความผิดปกติของการก่อกำเนิดและโครมโซ่จำนวนมากในการศึกษาภาวะเจริญพันธุ์ในหนูเพศเมียที่ได้รับ miltefosine ก่อนผสมพันธุ์จนถึงวันที่ 7 ของการตั้งครรภ์ในปริมาณ 0.3 เท่าของ MRHD ห้ามใช้ IMPAVIDO กับสตรีมีครรภ์

ข้อควรพิจารณาทางคลินิก

ในระหว่างตั้งครรภ์ โรคโลหิตมาเนียที่เกี่ยวข้องกับอวัยวะภายในอาจเป็นอันตรายต่อชีวิตของมารดาและอาจส่งผลเสียต่อการก่อกำเนิดในครรภ์ รวมถึงการแท้งที่เกิดขึ้นเอง โรคประจำตัวเนื่องจากการแพร่เชื้อในแนวตั้ง ขนาดเล็กสำหรับการก่อกำเนิดแรกเกิดในครรภ์ และโรคโลหิตจางรุนแรง ในระหว่างตั้งครรภ์ ลิขมาเนียที่ผิวหนังอาจปรากฏขึ้นพร้อมกับรอยโรคที่ใหญ่และผิดปกติ และอาจเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นสำหรับผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์ของการก่อกำเนิด รวมถึงการคลอดก่อนกำหนดและการตายคลอด

ข้อมูลสัตว์

การบริหารให้ Miltefosine ในการศึกษาความเป็นพิษต่อตัวอ่อนและการก่อกำเนิดในครรภ์ในหนูแรกในระหว่างการพัฒนาของตัวอ่อนในระยะแรก (วันที่ 6 ถึงวันที่ 15 ของการตั้งครรภ์) ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตัวอ่อนและการก่อกำเนิด รวมถึงความตายและการก่อกำเนิดในขนาดยา ≥ 1.2 มก./กก./วัน (0.06 เท่าของ MRHD ตามการเปรียบเทียบ BSA). ผลกระทบที่ทำให้การก่อกำเนิดรวมไปถึงสมองที่ยังไม่พัฒนา ของเหลวที่ตกเลือดที่เติมความสว่างของกะโหลกศีรษะ เพดานโหว่ และอาการบวมน้ำท่วมๆ ไป ความเป็นพิษของตัวอ่อนและการก่อกำเนิดยังสังเกตพบในกระต่ายหลังการให้ miltefosine ทางปากระหว่างการสร้างอวัยวะ (วันที่ 6 ถึงวันที่ 18 ของการตั้งครรภ์) ที่ขนาดยา ≥ 2.4 มก./กก./วัน (0.2 เท่าของ MRHD ตามการเปรียบเทียบ BSA) ในทั้งหนูและกระต่าย ไม่มีลูกครอกที่ทำงานได้ดีที่ปริมาณ miltefosine ≥ 6.0 มก./กก./วัน (0.3 หรือ 0.6 เท่าของ MRHD ตามการเปรียบเทียบ BSA สำหรับหนูและกระต่ายตามลำดับ)

ในการศึกษาภาวะเจริญพันธุ์ของเพศหญิงที่แยกจากกันในหนูแรท ปริมาณ miltefosine ≥ 6.81 มก./กก./วัน (0.3 เท่าของ MRHD ตามการเปรียบเทียบ BSA) ที่ให้เป็นเวลาสี่สัปดาห์ก่อนการผสมพันธุ์และจนถึงวันที่ 7 ของการตั้งครรภ์ทำให้เกิดอวัยวะภายในจำนวนมาก (โครงสร้างสมองผิดปกติ ขยายออก ไพรองที่เต็มไปด้วยมวลสีน้ำตาล, ไขสันหลังผิดปกติ, ตาผิดปกติและผิดปกติตำแหน่ง, hypophysis และหูชั้นในที่ขาดหายไป) และโครงสร้างกระดูก (เพดานโหว่, การสร้างกระดูกผิดปกติของศูนย์กระดูกสันหลังทรวงอก, กระดูกกะโหลกศีรษะที่ขยายใหญ่ขึ้นอย่างเห็นได้ชัดและ suturae ที่ขยายอย่างเห็นได้ชัด) การกในครรภ์ [ดูข้อห้าม (4.1), พิษวิทยาที่ไม่ใช่ทางคลินิก (13.1)].

8.3 การพยาบาลมารดา

ไม่ทราบว่าอิมพาวิดอมีอยู่ในนมของมนุษย์หรือไม่ เนื่องจากมียาหลายชนิดในนมของมนุษย์ และเนื่องจากมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงในการกที่เข้ารับการเลี้ยงจากอิมพาวิดอ จึงต้องตัดสินใจว่าจะยุติการพยาบาลหรือเลิกใช้ยา โดยคำนึงถึงความสำคัญของยาที่มีต่อมารดา ควรหลีกเลี่ยงการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่เป็นเวลา 5 เดือนหลังการรักษาด้วย IMPAVIDO

8.4 การใช้ในเด็ก

ความปลอดภัยและประสิทธิผลในผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปียังไม่ได้รับการจัดตั้งขึ้น หนูที่อายุน้อยกว่ามีความไวต่อผลกระทบของมิลเทโฟซีน โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลกระทบของจอประสาทตาและไต มากกว่าหนูที่โตเต็มวัย [ดูข้อบ่งชี้และการใช้งาน (1)].

8.5 การใช้ผู้สูงอายุ

การศึกษาทางคลินิกของ IMPAVIDO ไม่ได้รวมกลุ่มผู้ป่วยที่อายุ 65 ปีขึ้นไปจำนวนมากเพียงพอเพื่อพิจารณาว่าพวกเขาตอบสนองต่างจากผู้ที่อายุน้อยกว่าหรือไม่

8.6 การด้อยค่าของไต

ผู้ป่วยที่มีระดับครีเอตินินในเลือดหรือระดับ BUN ≥ 1.5 เท่าของขีดจำกัดบนของภาวะปกติไม่รวมอยู่ในการศึกษาทางคลินิก ไม่ได้มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ Miltefosine ในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องทางไต

8.7 การด้อยค่าของตับ

ผู้ป่วยที่มีระดับ ALT หรือ AST . ในซีรัม \geq ขีดจำกัดบนของระดับปกติและระดับบิลิรูบิน 3 เท่า ≥ 2 เท่าของขีดจำกัดบนของภาวะปกติไม่รวมอยู่ในการศึกษาทางคลินิก ไม่ได้มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ Miltefosine ในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องทางตับ

8.8 หญิงและชายที่มีศักยภาพในการสืบพันธุ์

การคุมกำเนิด

อิมพาวิดออาจเป็นอันตรายต่อการกในครรภ์เมื่อใช้ระหว่างตั้งครรภ์ แนะนำให้สตรีมีศักยภาพในการสืบพันธุ์เพื่อใช้การคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพระหว่างการรักษาด้วย IMPAVIDO และเป็นเวลา 5 เดือนหลังจากการรักษาเสร็จสิ้น [ดูคำเตือนแบบบรรจุกล่อง คำเตือนและข้อควรระวัง (5.1) และการใช้ในกลุ่มประชากรเฉพาะ (8.1)].

การอาเจียนและ/หรือท้องร่วงที่เกิดขึ้นระหว่างการบำบัดด้วย IMPAVIDO อาจส่งผลต่อการดูดซึมยาคุณกำเนิด ดังนั้นจึงอาจประเมินประสิทธิผลของยาเหล่านี้ แนะนำให้สตรีที่ใช้ยาคุณกำเนิดใช้วิธีการคุมกำเนิดแบบอื่นที่ไม่ใช่ฮอร์โมนหรือแบบทางเลือกเพิ่มเติมในระหว่างการรักษาด้วย IMPAVIDO หากอาเจียนและ/หรือท้องร่วงเกิดขึ้นระหว่างการรักษา[ดูคำเตือนและข้อควรระวัง (5.7)].

ภาวะมีบุตรยาก

ผู้หญิง

Miltefosine ทำให้เกิดภาวะเจริญพันธุ์บกพร่องในหนูและทำให้เกิด atresia follicular atresia และ dietrus ในสุนัขที่ขนาดประมาณ 1.0 และ 0.2 เท่าตามลำดับ MRHD[ดูคำเตือนและข้อควรระวัง (5.2), พืชวิทยาที่ไม่ใช่ทางคลินิก (13.1)]. ผลกระทบของอิมพาวิดต่อภาวะเจริญพันธุ์ในเพศหญิงยังไม่ได้รับการศึกษาอย่างเป็นทางการ

ผู้ชาย

Miltefosine ทำให้จำนวนอสุจิที่ทำงานได้ลดลงและความอุดมสมบูรณ์บกพร่องในหนูที่ได้รับในปริมาณประมาณ 0.4 เท่าของ MRHD[ดูคำเตือนและข้อควรระวัง (5.2), พืชวิทยาที่ไม่ใช่ทางคลินิก (13.1)]. ปริมาณที่สูงขึ้นในหนูคือประมาณ 1.0 เท่าของ MRHD ทำให้เกิดการฟ่อของอวัยวะและภาวะเจริญพันธุ์บกพร่องซึ่งไม่สามารถย้อนกลับได้เต็มที่ 10 สัปดาห์หลังจากสิ้นสุดการให้ยา ผลกระทบของอิมพาวิดต่อภาวะเจริญพันธุ์ของมนุษย์ยังไม่ได้รับการศึกษาอย่างเพียงพอ

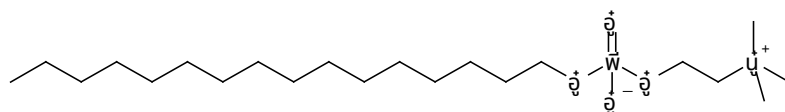
แนะนำให้ผู้หญิงและผู้ชายทราบถึงผลการเจริญพันธุ์ของสัตว์ และประเมินศักยภาพของภาวะเจริญพันธุ์ที่บกพร่องด้วยการรักษาด้วย IMPAVIDO ยังไม่ได้รับการประเมินอย่างเพียงพอ

10 เกินขนาด

อาการข้างเคียงที่พบบ่อยของการอาเจียน ท้องร่วง และปวดท้องมักเกิดขึ้นในกรณีที่ให้ยาเกินขนาด จัดให้มีการให้น้ำเพียงพอเพื่อป้องกันความเสี่ยงของการทำงานของไตบกพร่อง และเปลี่ยนอิเล็กโทรไลต์ตามความจำเป็น เนื่องจากมิลเทโฟซินถูกขับออกทางปัสสาวะเพียงเล็กน้อย ยาขับปัสสาวะแบบบังคับจะไม่เพิ่มการขับมิลเทโฟซิน ค่าล้างลำไส้ไม่ทราบค่า ไม่ทราบยาแก้พิษเฉพาะสำหรับรักษายาเกินขนาด miltefosine

11 คำอธิบาย

แคปซูลอิมพาวิดประกอบด้วยมิลเทโฟซินซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ ชื่อทางเคมีของ miltefosine คือ 2-[[[(hexadecyloxy)hydroxyphosphanyl]oxy]-N,N,N-trimethylethylammonium inner salt Miltefosine เป็นผงสีขาวที่ละลายได้ง่ายในน้ำ 0.1 N HCl หรือ NaOH เมทานอลและเอทานอล มีสูตรเอมพีริคัลของ C₂₁H₄₆NO₄P ที่มีน้ำหนักโมเลกุล 407.6 และสูตรโครงสร้างดังนี้



ส่วนผสมที่ไม่ออกฤทธิ์คือคอลลอยด์ซิลิโคนไดออกไซด์ ไนโครคริสตัลไลน์เซลลูโลส แลคโตสโมโนไฮเดรต แป้งโรยตัว และแมกนีเซียมสเตียเรต เปลือกแคปซูลประกอบด้วยเจลาติน ไททาเนียมไดออกไซด์ เพอร์ริคออกไซด์ และน้ำบิสฟีนอล

12 เกษขวิทยาคลินิก

12.1 กลไกการออกฤทธิ์

Miltefosine เป็นสารต้าน leishmanial [ดู เกษขวิทยาคลินิก (12.4)].

12.3 เกษขจลนศษตร

พารามิเตอร์ทางเกษขจลนศษตรของ miltefosine ในผู้ป่วยที่มี leishmaniasis ที่เกี่ยวกับอวัยวะภายใน และผิวหนังที่รักษาด้วย IMPAVIDO เป็นเวลา 28 วันแสดงอยู่ในตารางที่ 5 เนื่องจาก miltefosine ครึ่งชีวิตที่ยาวนาน (> 6 วัน) ความเข้มข้นของ trough ในพลาสมาไม่ปรากฏว่าถึงระดับคงที่ เมื่อสิ้นสุดการรักษา (เช่น วันที่ 28)

ตารางที่ 5: ค่าเฉลี่ย (% CV) พารามิเตอร์ทางเกษขจลนศษตรของ Miltefosine หลังการให้ยาแคปซูลในช่องปากแก่ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรค Leishmaniasis เกี่ยวกับอวัยวะภายในและผิวหนัง

	ปริมาณ	C _{max} (ในโครม/มิลลิกรัม)	C _{max} ^d (ชม.)	AUC ₀₋₁₂ ^e (µg·ชม/มล.)	t _{1/2,α} ^a (วัน)	t _{1/2,β} ^g (วัน)
อวัยวะภายใน ลิซมาเนีย (ในวันที่ 23)	50 มก. BID (4 สัปดาห์) ^e	66.2 (28.5)	7(2-12)	636 (26.7)	6.4 (31.1)	
	50 มก. BID (1 สัปดาห์)/ 50 มก. TID (3 สัปดาห์) ^e	75.9 (17.6)	4 (2-8)	486 (18.1)	8.5 (28.9)	
ผิวหนัง ลิซมาเนียค (ในวันที่ 27)	50 มก. TID (4 สัปดาห์)	37.3 (22) ^g		295 (22) ^g	6.8 (5.8) ครึ่ง ชั่วโมง	30.7 (18.3) ครึ่ง ชั่วโมง

a: วัยรุ่น (>12ปี)/ผู้ใหญ่ ปริมาณเฉลี่ยต่อกลีโกรัมคือ 3.1 มก./กก./วัน b: วัยรุ่น (>12 ปี)/ผู้ใหญ่ ปริมาณเฉลี่ยต่อกก. 3.6 มก./กก./วัน c: ผู้ใหญ่ ปริมาณเฉลี่ย ต่อกลีโกรัม คือ 1.8 มก./กก./วัน

d: ค่ามัธยฐาน (ช่วง)

e: AUC₀₋₁₂ ชม สำหรับ BID, AUC₀₋₈ ชม สำหรับ TID

g: t_{1/2,α} = ระยะการกระจายครึ่งชีวิต; t_{1/2,β} = ระยะครึ่งชีวิตการกำจัดตัว g: ปริมาณการตามแบบจำลอง PK ของประชากร

ชั่วโมง: ค่าเฉลี่ย (% ข้อผิดพลาดมาตรฐาน)

การดูดซึม

ยังไม่ได้กำหนดการดูดซึมอย่างสมบูรณ์ของ miltefosine ในผู้ป่วยที่เป็นโรคลิซมาเนียที่เกี่ยวกับอวัยวะภายใน ความเข้มข้นสูงสุดของ miltefosine ภายหลังจากการบริหารช่องปากของแคปซูล IMPAVIDO มาถึงก่อนการให้ยาครั้งต่อไปในผู้ป่วยจำนวนมาก ซึ่งบ่งชี้ว่าการดูดซึมของ miltefosine อาจดำเนินต่อไปตลอดช่วงการให้ยา

การกระจาย

ยังไม่มีการศึกษาการกระจายตัวของมิลเตโฟซีนในมนุษย์ การจับกับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์ของ miltefosine ซึ่งประเมินโดยวิธีการปั่นเหวี่ยงด้วยความร้อนสูงคือ 98% เหมือนช่วงความเข้มข้นของยาตั้งแต่ 0.1 ถึง 10 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ในหนู กัมมันตภาพรังสีของ [¹⁴C] miltefosine มีการกระจายอย่างกว้างขวางหลังจากการบริหารช่องปากครั้งเดียวและซ้ำ ๆ โดยมีกัมมันตภาพรังสีสูงสุดในไต ตับ และม้าม ยังไม่มีการศึกษาการถ่ายโอนและการขับถ่ายของรกในน้ามน

การเผาผลาญและการขับถ่าย

ไม่*ในหลอดทดลอง*เมแทบอลิซึมของปฏิกิริยาออกซิเดชันโดยเอนไซม์ไซโตโครม P450 ของมนุษย์ 15 ชนิด (1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5, 3A7 และ 4A1)

การสลายตัวของเมตาบอลิซึมซ้ำสามารถแสดงให้เห็นได้ในเซลล์ตับของมนุษย์ ส่งผลให้เกิดการปลดปล่อยโคสลินโดยความแตกแยกคล้ายฟอสโฟไลเปส D ของโมเลกุลมิลเตโฟซีน แอลกอฮอล์ที่มีไขมันซึ่งมีส่วนประกอบของมิลเตโฟซีนสามารถเข้าสู่การเผาผลาญของกรดไขมันหลังจากถูกออกซิไดซ์เป็นกรดพาลมิติก การเกิดออกซิเดชันนี้ถูกล็อกในผู้ป่วยที่เป็นโรค Sjögren-Larsson ซึ่งเกิดจากความบกพร่องทางพันธุกรรมในการทำงานของไขมันอัลดีไฮด์ดีไฮโดรจีเนส IMPAVIDO มีข้อห้ามในผู้ป่วยที่มี Sjögren-Larsson-Syndrome[ดูข้อห้าม (4.2)].

มีหลักฐานเพียงเล็กน้อยหรือไม่มีเลยเกี่ยวกับเวลาหรือการยับยั้งที่ขึ้นอยู่กับเมแทบอลิซึมของเอนไซม์ cytochrome P450 ที่ตรวจสอบที่มิลเตโฟซีนสูงถึงประมาณ 40 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

การบริหารช่องปากของ miltefosine ไม่ได้กระตุ้นเนื้อหาของ CYP3A ตับที่วิเคราะห์โดยกิจกรรมการดีเมทิลเลชันของ erythromycin ในหนูแรทอย่างชัดเจน

ในผู้ป่วย leishmaniasis เกี่ยวกับอวัยวะภายใน <0.2% ของขนาดยาที่ถูกให้ถูกขับออกทางปัสสาวะ

12.4 จุลชีววิทยา

กลไกการออกฤทธิ์

โหมดเฉพาะของการกระทำของ miltefosine ต่อ*เลชมาเนีย*ไม่ทราบชนิด กลไกการออกฤทธิ์ของมิลเตโฟซีนมีแนวโน้มที่จะเกี่ยวข้องกับที่มีปฏิสัมพันธ์กับลิพิด (ฟอสโฟลิปิดและสเตอรอล) รวมถึงลิพิดของเยื่อหุ้มเซลล์ การยับยั้งไซโตโครม ซี ออกซิเดส (การทำงานของไมโทคอนเดรีย) และการตายของเซลล์ที่มีลักษณะเหมือนอะพอพโทซิส

กิจกรรม*ในหลอดทดลอง*และ*ใน Vivo*

มิลเตโฟซีนมีฤทธิ์ต้าน leishmanial*ในหลอดทดลอง*และในการติดเชื้อทางคลินิก[ดูการศึกษาทางคลินิก (14)]. ความไวที่แตกต่างกัน*เลชมาเนีย*สายพันธุ์และสายพันธุ์ต่าง ๆ ของ*เลชมาเนีย* ชนิดของมิลเตโฟซีนอาจแตกต่างกันไปตามพื้นที่ทางภูมิศาสตร์ที่แตกต่างกัน

การดื้อยา

*ในหลอดทดลอง*การศึกษาแสดงให้เห็นศักยภาพในการพัฒนาความต้านทานต่อมิลเตโฟซีน บางสายพันธุ์ของ*L. braziliensis*มีการระบุการดื้อต่อ miltefosine ที่แท้จริง. อย่างไรก็ตาม ไม่ทราบความเกี่ยวข้องทางคลินิกของการสังเกตเหล่านี้

การดื้อยาอาจเกิดจากการสะสมของมิลเตโฟซินภายในลดลง *เลขมาเนีย* ประสิทธิภาพที่คิดว่าเกิดจากการเพิ่มขึ้นของยาที่ไหลออก ซึ่งเกิดจากการแสดงออกของ ABC transporter P-glycoprotein มากเกินไป และ/หรือการลดลงของการรับยาโดยการหยุดการทำงานของเครื่องจักรขนส่ง miltefosine ที่ประกอบด้วยตัวขนส่ง miltefosine และ หน่วยย่อยเบต้า มีรายงานการกลายพันธุ์ในยีนขนย้ายในไอโซเลทจากผู้ป่วยที่กำลังรับการศึกษานี้ การศึกษาอย่างใดก็ตาม ความเกี่ยวข้องทางคลินิกของการค้นพบนี้ไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

13 พิษวิทยาที่ไม่ใช่ทางคลินิก

13.1 การก่อมะเร็ง การกลายพันธุ์ การด้อยค่าของภาวะเจริญพันธุ์

การกลายพันธุ์/การก่อมะเร็ง: Miltefosine ทดสอบเป็นลบในการทดสอบ AMES-Salmonella, การทดสอบ DNA amplification, การทดสอบความคลาดเคลื่อนของโครโมโซม *ในหลอดทดลอง*, UDS-ทดสอบ *ในร่างกาย/ในหลอดทดลอง* และการทดสอบไมโครนิวเคลียสของเมาส์ในช่องปาก *ในร่างกาย*. การทดสอบการกลายพันธุ์ของยีน HPRT ของเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม V 79 แสดงให้เห็นการเพิ่มขึ้นของความสามารถในการกลายพันธุ์โดยไม่ต้องพึ่งพารายละเอียด ในมุมมองของผลการทดสอบการกลายพันธุ์ทั้งหมด การค้นพบเชิงบวกเพียงครั้งเดียวในการทดสอบ V 79 HPRT ถือว่าไม่มีความเกี่ยวข้องทางพิษวิทยาในแง่ของความเสียหายในการทำให้เกิดการกลายพันธุ์ต่อมนุษย์

ไม่ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการก่อมะเร็ง ในการศึกษาความเป็นพิษของหนูในช่องปากเป็นเวลา 52 สัปดาห์ พบมะเร็งต่อมลูกหมาก Leydig cell adenoma ในหนูเพศผู้ 3 ใน 30 ตัวที่ได้รับยาทุกวัน มิลเตโฟซิน 21.5 มก./กก./วัน (1.0 เท่าของ MRHD ตามการเปรียบเทียบ BSA) ไม่ทราบศักยภาพในการก่อมะเร็งของ miltefosine ในมนุษย์

ในการศึกษาภาวะเจริญพันธุ์ในกลุ่มที่ 1 ในหนูเพศผู้ การฟอลของอวัยวะ จำนวนอสุจิที่ทำงานได้ลดลง และภาวะเจริญพันธุ์ที่บกพร่องถูกสังเกตพบในหนูที่ได้รับยาทางปากทุกวันที่ ≥ 8.25 มก./กก. (0.4 เท่าของ MRHD ตามการเปรียบเทียบ BSA) การค้นพบนี้สามารถย้อนกลับได้ภายในระยะเวลาการกักกัน 10 สัปดาห์ ยกเว้นในขนาดยาสูงสุดที่ทดสอบคือ 21.5 มก./กก./วัน (1.0 เท่าของ MRHD ตามการเปรียบเทียบ BSA) ซึ่งผลกระทบไม่สามารถย้อนกลับได้ทั้งหมด

ในการศึกษาภาวะเจริญพันธุ์ของเพศหญิงในหนูแรก วงจรการเป็นสัดในระยะ metestrus หรือ diestrus เกิดขึ้นที่ขนาดสูง 21.5 มก./กก. (1.0 เท่าของ MRHD ตามการเปรียบเทียบ BSA) ที่ขนาด 6.81 และ 21.5 มก./กก. (0.3 และ 1.0 เท่าของ MRHD ตามลำดับตามการเปรียบเทียบ BSA) เพิ่มจำนวนของการสลายตัวของตัวอ่อนและการกักในครรภ์และการกักในครรภ์ที่ตายแล้ว ในการศึกษาพิษวิทยาในสุนัขเป็นเวลา 52 สัปดาห์ จำนวน atretic follicles ในรังไข่เพิ่มขึ้น และการหยุดวงจรในมดลูก ช่องคลอด และต่อมม้านมที่มีสัญญาณวิทยาที่สอดคล้องกับ anestrus หรือ diestrus ที่ขนาด ≥ 1 มก./กก./วัน (0.2 เท่าของ MRHD ตามการเปรียบเทียบ BSA) ผลกระทบในสุนัขสามารถย้อนกลับได้อย่างสมบูรณ์หลังจากช่วงพักฟื้น 6 สัปดาห์

13.2 พิษวิทยาของสัตว์และ/หรือเภสัชวิทยา

มีการศึกษาทางพิษวิทยากับมิลเตโฟซินในหนูเมาส์ หนู สุนัข และกระต่าย อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่ได้สังเกตพบในการศึกษาทางคลินิก แต่พบในสัตว์ในระดับที่สัมผัสได้ใกล้เคียงกับระดับการรับสัมผัสทางคลินิกและมีความเกี่ยวข้องที่เป็นไปได้กับการใช้ทางคลินิกดังนี้

ความเป็นพิษเฉียบพลันและเรื้อรัง: การให้ miltefosine ทางปากในหนูแรกมีความสัมพันธ์กับรอยโรคที่ส่งผลกระทบต่อดวงตา (จอประสาทตาเสื่อม) จอประสาทตาเสื่อมสังเกตได้หลังการรักษา 8 สัปดาห์ที่ขนาด 10 มก./กก./วัน (0.5 เท่าของ MRHD ตามการเปรียบเทียบ BSA) หนูที่อายุน้อยน้อยมีความไวต่อผลกระทบของมิลเตโฟซินมากขึ้น โดยเฉพาะกับดวงตาและ

โต มากกว่าหนูโตเต็มวัยที่มีความเสื่อมของจอประสาทตาเกิดขึ้นที่ขนาด ≥ 2.15 มก./กก./วัน (0.1 เท่าของ MRHD ตามการเปรียบเทียบ BSA) และความเสียหายแบบย้อนกลับได้ต่อเยื่อบุผิวท่อไคไลต์เพียงที่เกิดขึ้นในขนาด ≥ 4.64 มก./กก./วัน (0.2 เท่าของ MRHD ตามการเปรียบเทียบ BSA)

14 การศึกษาทางคลินิก

14.1 การรักษาโรคลิชมาเนียในอวัยวะภายใน

ได้ทำการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างแบบ open-label ที่มีการควบคุมอย่างเข้มงวดเพื่อประเมินประสิทธิภาพของ IMPAVIDO ในการรักษาโรคลิชมาเนียที่เกี่ยวข้องกับอวัยวะภายในในแคว้นมกจร ประเทศอินเดีย ซึ่งเป็นพื้นที่ที่ *L. donovani* เป็นที่รู้จักทางระบาดวิทยาว่าเป็นสายพันธุ์ที่แพร่ระบาด ผู้ป่วยอายุ ≥ 12 ปีที่มีอาการและอาการแสดงทางคลินิกที่เข้ากันได้กับลิชมาเนียที่เกี่ยวข้องกับอวัยวะภายใน (ไข้ น้ำมูกโต และไซโทพีเนีย) ได้รับการยืนยันโดยการปรากฏตัวของ *เลชมาเนีย* amastigotes ในเครื่องสำอางค์หรือไขกระดูกได้รับการสุ่มเพื่อรับ IMPAVIDO ทางปากหรือ amphotericin B deoxycholate ทางหลอดเลือดดำในอัตราส่วน 3:1 ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมากกว่า 25 กก. ได้รับ IMPAVIDO 50 มก. แคปซูลพร้อมอาหารวันละสองครั้ง ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 25 กก. ได้รับ IMPAVIDO 50 มก. แคปซูลพร้อมอาหารวันละครั้งในตอนเช้า น้ำหนักอยู่ระหว่าง 15 ถึง 67 กก. (น้ำหนักเฉลี่ย 38.6 กก.) และดัชนีมวลกายอยู่ระหว่าง 8.2 ถึง 24 (เฉลี่ย 16.1) ไม่มีผู้ป่วยน้ำหนักเกิน 70 กก. แอมโฟเทอริซิน บี ถูกฉีดเข้าเส้นเลือดดำเป็นเวลา 6 ชั่วโมงต่อเนื่องที่ 1 มก./กก. วันเว้นวันเป็นเวลา 15 โดส ผู้ป่วยเข้ารับการรักษารักษาในโรงพยาบาลตลอดระยะเวลาการรักษา

เกณฑ์การคัดแยกรวมจำนวนเกล็ดเลือด $< 50 \times 10^9/L$ จำนวนเซลล์สีขาว $< 1 \times 10^9/L$, เฮโมโกลบิน < 6 g/100 mL, AST หรือ ALT \geq ขีด จำกัด บนของช่วงปกติ 3 เท่า, บิลิรูบิน \geq ขีด จำกัด บนของช่วงปกติ 2 เท่า, creatinine ในซีรัมหรือ BUN > 1.5 เท่าของขีดจำกัดบนของช่วงปกติ, เวลาของ prothrombin > 5 วินาทีเหนือการควบคุม และสภาวะที่ไม่ได้รับการชดเชยหรือไม่มีการควบคุมใดๆ รวมถึงการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี (Human Immunodeficiency Virus) ผู้หญิงที่มีศักยภาพในการสืบพันธุ์ต้องใช้การคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพในช่วงระยะเวลาของการรักษาและเป็นเวลา 2 เดือนหลังการรักษา

การรักษาขั้นสุดท้ายถูกกำหนดให้เป็นการรักษาเบื้องต้นเมื่อสิ้นสุดการรักษา บวกกับไม่มีอาการและอาการแสดงของลิชมาเนียที่เกี่ยวข้องกับอวัยวะภายในในการติดตามผลเป็นเวลา 6 เดือน การรักษาเบื้องต้นเมื่อสิ้นสุดการรักษาประเมินโดยการสำลักซ้ำของน้ำหรือไขกระดูก ผู้ป่วยที่รักษาด้วยปรสิทวิทยาในระยะแรกได้รับการติดตามเป็นเวลา 6 เดือน; ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการทางคลินิกและอาการของโรคลิชมาเนียที่เกี่ยวข้องกับอวัยวะภายในจะต้องได้รับการประเมินด้วยความทะเยอทะยานของน้ำหรือไขกระดูกซ้ำเพื่อหาการรักษาขั้นสุดท้าย

ผู้ป่วยสองร้อยเก้าสิบเก้า (299) รายได้รับ IMPAVIDO และผู้ป่วย 99 รายได้รับ amphotericin B. ประมาณ 70% ของผู้ป่วยในแต่ละแขนเคยล้มเหลวในการรักษาด้วยพลาวงเพนตาเวเลนด การรักษาเบื้องต้นทำได้ในผู้ป่วย 98% ในแต่ละแขนการรักษา ในช่วง 6 เดือนหลังการรักษา ผู้รับ IMPAVIDO 88 ราย (29.5%) และผู้รับยา amphotericin B 12 ราย (12.1%) ยังคงมีอาการและอาการแสดงที่บ่งบอกถึงโรคลิชมาเนียที่เกี่ยวข้องกับอวัยวะภายใน อาการหรืออาการแสดงเหล่านี้เกิดจากการวินิจฉัยทางเลือกในผู้ป่วย 73 ราย ผู้ป่วยที่เหลือ 27 ราย ทั้งหมดอยู่ในกลุ่มแขน IMPAVIDO ได้รับการประเมินด้วยความทะเยอทะยานของน้ำหรือไขกระดูก และ 9 (3.0%) มีผลบวกต่อ *เลชมาเนีย* amastigotes บ่งบอกถึงการกำเริบของโรค อัตราการรักษาขั้นสุดท้ายสำหรับ IMPAVIDO และ amphotericin B เท่ากับ 94% และ 97% ตามลำดับ

ตารางที่ 6: ประสิทธิภาพของ IMPAVIDO ใน Visceral Leishmaniasis ในผู้ป่วยอายุ 12 ปีขึ้นไปในอินเดีย

	อิมพาวิด ยังไม่มีข้อความ = 299	แอมโฟเทอริซิน บี ด็อกซีโคเลต ยังไม่มีข้อความ = 99
สิ้นสุดการรักษา		
การรักษาเบื้องต้น	293 (98%)	97 (98%)
หลังการรักษา 6 เดือน		
การรักษาขั้นสุดท้าย*	282 (94%)	96 (97%)
การรักษาล้มเหลว	9 (3%)	0 (0)
ประเมินไม่ได้	8 (3%)	3 (3%)

* ช่วงความเชื่อมั่นที่แน่นอน 95% สำหรับส่วนต่าง (IV Amphotericin B - IMPAVIDO) ในการรักษาขั้นสุดท้ายคือ (-3.0%, 6.8%)

14.2 การรักษา Leishmaniasis ทางผิวหนัง

มีการศึกษาแบบควบคุมด้วยยาหลอกในโคลอมเบียโดยที่ *L. panamensis* และ *L. braziliensis* เป็นที่รู้จักทางระบาดวิทยาว่าเป็นโรคติดต่อที่แพร่หลาย *เลชมาเนีย*ชนิดและในกัวเตมาลาโดยที่ *L. braziliensis* เป็นที่รู้จักทางระบาดวิทยาว่าเป็นสายพันธุ์ที่แพร่ระบาด การศึกษานี้รวมผู้ป่วยชายและหญิงที่มีอายุมากกว่า 12 ปี ซึ่งเพิ่งได้รับการวินิจฉัยหรือกำเริบของโรคเลชมาเนียทางผิวหนังโดยไม่มีการมีส่วนร่วมของเยื่อเมือก ได้รับการยืนยันจากปรสิตวิทยา โดยมีอย่างน้อยหนึ่งแผลที่ผิวหนังที่มีพื้นที่ขี้ดดำ 50 มม.². เกณฑ์การยกเว้นคือ AST หรือ ALT > ขีด จำกัด บน 2 เท่าของช่วงปกติ, บิลิรูบิน ≥ ค่าสูงสุดของช่วงปกติ 1.5 เท่า และค่า creatinine ในซีรัมหรือ BUN > 1.5 เท่าของค่าปกติ ผู้หญิงที่มีศักยภาพในการสืบพันธุ์ต้องใช้การคุมกำเนิดที่มีประสิทธิผลในช่วงระยะเวลาของการรักษาและเป็นเวลา 2 เดือนหลังการรักษา

ผู้ป่วยได้รับการสุ่มเพื่อรับ IMPAVIDO หรือยาหลอกในการจัดสรร 2: 1 ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 45 กก. ได้รับ IMPAVIDO 50 มก. แคปซูลวันละสองครั้ง และผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก ≥ 45 กก. จะได้รับแคปซูล IMPAVIDO 50 มก. สามครั้งต่อวัน ไม่มีผู้ป่วยน้ำหนักเกิน 84 กก. การรักษาที่แน่นอนถูกกำหนดเป็นที่ชัดเจน (เยื่อผิวหนังที่สมบูรณ์ของแผลทั้งหมด) หรือการรักษาบางส่วน (เยื่อผิวหนังที่ไม่สมบูรณ์, ไม่มีการขยายโดย > 50% ในแผล, ไม่มีการปรากฏตัวของแผลใหม่, และปรสิตวิทยาเชิงลบหากเสร็จสิ้น) ที่ 2 สัปดาห์หลังจากสิ้นสุดการรักษาและเสร็จสิ้น เยื่อผิวหนังของแผลใน 6 เดือนหลังจากสิ้นสุดการรักษา อัตราการรักษาที่แน่นอนสำหรับ IMPAVIDO นั้นสูงกว่าอัตราการรักษาสำหรับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 7: ประสิทธิภาพของ IMPAVIDO เทียบกับยาหลอกในการรักษาโรคเลชมาเนียทางผิวหนังในโคลอมเบียและกัวเตมาลา

	อิมพาวิด	ยาหลอก
การรักษาที่แน่นอน*	59/89 (66%)	13/44 (30%)
โคลอมเบีย	40/49 (82%)	9/24 (38%)
กัวเตมาลา	19/40 (48%)	4/20 (20%)

* ความแตกต่าง (95% CI) ระหว่างกลุ่มคือ 36.8% (20.1%, 53.4%) โดยมีค่า P < 0.0001

การศึกษาเพิ่มเติมของอิมพาวิดอได้ดำเนินการในบาเฮียและมาเนาส์ สองภูมิภาคในบราซิลตามลำดับ *L. braziliensis* และ *L. Guyanensis* เป็นเชื้อก่อโรคที่แพร่ระบาดในวงกว้าง ผู้ป่วยวัยรุ่น/ผู้ใหญ่อายุ 12-65 ปี ได้รับ IMPAVIDO ทางปากเป็นเวลา 28 วัน ขนาดยาเป้าหมายของ IMPAVIDO คือ 2.5 มก./กก./วัน: ผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 15-29 กก. ได้รับ 50 มก. วันละครั้ง ผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 30-45 กก. ได้รับ 50 มก. วันละสองครั้ง และผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก > 46 กก. ได้รับ 50 มก. สามครั้งต่อวัน เกณฑ์ประสิทธิภาพคือการรักษาเบื้องต้น (การทำให้แผลเกิดซ้ำอย่างสมบูรณ์ที่ 2 เดือนหลังจากสิ้นสุดการรักษา) ตามด้วยการรักษาที่แน่นอน (การทำให้เยื่อผิวหนังเกิดซ้ำอย่างสมบูรณ์ที่ 6 เดือนหลังจากสิ้นสุดการรักษา) อัตราการรักษาที่แน่นอนในผู้ป่วยอายุ ≥12 ปี คือ 27/40 (67.5%) สำหรับมาเนาส์ บราซิล และ 34/40 (85%) สำหรับบาเฮีย ประเทศบราซิล

14.3 การรักษา Leishmaniasis ของเยื่อเมือก

การศึกษาโดยใช้แขนข้างเดียวได้ดำเนินการเพื่อประเมินประสิทธิภาพของแคปซูลอิมพาวิดอในการรักษาแผลเยื่อเมือก การศึกษาได้ดำเนินการในโบลิเวียโดยที่ *L. braziliensis* เป็นโรคผิวหนังเป็นสายพันธุ์ที่แพร่หลาย

ผู้ป่วยเจ็ดสิบเก้า (79) ราย ≥ อายุ 18 ปี ที่มีแผลเป็นจากลิชมาเนียทางผิวหนัง บวกกับปรสิตที่สังเกตพบหรือเพาะเลี้ยงจากวัสดุที่เป็นรอยโรคหรือผลการทดสอบทางผิวหนังเป็นบวก และไม่มีโรคร่วมที่มีนัยสำคัญทางคลินิกที่ได้รับ miltefosine ในขนาดเป้าหมาย 2.5 มก./กก./วัน เป็นเวลา 28 วัน ภายใน 12 เดือนหลังจากสิ้นสุดการรักษา ผู้ป่วย 49 ราย (62%) มีอาการบวม น้ำ ผื่นแดง การแทรกซึมและการสีกร่อนจากบริเวณเยื่อเมือกที่เกี่ยวข้องอย่างสมบูรณ์

16 วิธีการจัดหา/จัดเก็บและจัดการ

แคปซูลอิมพาวิดอแต่ละแคปซูลประกอบด้วยมิลเทโฟซีน 50 มก. ในแคปซูลเจลาตินชนิดแข็งทึบแสงสีแดง แคปซูล IMPAVIDO บรรจุในบัตรตุ่มแบบพับ/แบบดันทะลุ บลิสเตอร์การ์ดแต่ละใบมี 14 แคปซูล กล่องแต่ละกล่องมีการ์ดพุพองสองใบ (NDC 61744-050-01)

จัดเก็บที่ 20-25°C (68-77°F); ทัศนศึกษาอนุญาตให้ 15-30°C (59 - 86°F). [ดูอุณหภูมิห้องที่ควบคุมโดย USP] ปกป้องจากความชื้น

ถ่ายเฉพาะในกล่องเดิม

17 ข้อมูลการให้คำปรึกษาผู้ป่วย

ดูคู่มือการใช้ยาที่ได้รับการอนุมัติจาก FDA

17.1 คำแนะนำในการใช้ยา

- อิมพาวิดอรับประทานร่วมกับอาหารเพื่อบรรเทาผลข้างเคียงทางเดินอาหาร
- แนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงแคปซูลและอย่าเคี้ยวหรือหักออกจากกัน แนะนำให้ผู้ป่วยทำการบำบัดอย่างครบถ้วน
- แจ้งผู้ป่วยว่าอาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน และท้องร่วงเป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยของการรักษาด้วยอิมพาวิดอ และแนะนำให้ผู้ป่วยแจ้งผู้ให้บริการทางการแพทย์ของตนหากผลข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารเหล่านี้รุนแรงหรือคงอยู่ แนะนำผู้ป่วย

บริโภคนของเหลวให้เพียงพอเพื่อหลีกเลี่ยงการคายน้ำ และทำให้เสี่ยงต่อการบาดเจ็บที่ไต

17.2 เพศหญิงและเพศชายที่มีศักยภาพในการสืบพันธุ์

- แนะนำให้สตรีที่มีศักยภาพในการสืบพันธุ์เพื่อใช้การคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพระหว่างการรักษาด้วย IMPAVIDO และเป็นเวลา 5 เดือนหลังจากสิ้นสุดการรักษา*[ดูคำเตือนและการใช้ในกลุ่มประชากรเฉพาะ (8.1, 8.8)]*.
- แนะนำให้สตรีที่ใช้ยาคุมกำเนิดใช้วิธีการคุมกำเนิดแบบอื่นที่ไม่ใช่ฮอร์โมนหรือแบบทางเลือกเพิ่มเติมในระหว่างการรักษาด้วย IMPAVIDO หากเกิดอาการอาเจียนและ/หรือท้องร่วง*[ดูคำเตือนและข้อควรระวัง (5.7) และการใช้ในกลุ่มประชากรเฉพาะ (8.8)]*.
- แนะนำให้แม่พยาบาลไม่ให้นมลูกระหว่างการรักษาด้วย IMPAVIDO และเป็นเวลา 5 เดือนหลังการรักษาเสร็จสิ้น *(ดูใช้ในประชากรเฉพาะ (8.3))*.
- ให้คำแนะนำแก่ผู้หญิงและผู้ชายว่าอิมพาวิดทำให้เกิดภาวะมีบุตรยากในหนูเพศผู้ ภาวะเจริญพันธุ์บกพร่องในหนูเพศเมีย และทำให้เกิด atresia ในรูขุมขนของรังไข่ในสุนัขเพศเมีย แนะนำให้ผู้ป่วยทราบว่าศักยภาพของภาวะเจริญพันธุ์บกพร่องในมนุษย์ยังไม่ได้รับการประเมินอย่างเพียงพอ*[ดูคำเตือนและข้อควรระวัง (5.2) และการใช้ในกลุ่มประชากรเฉพาะ (8.8)]*.

จัดจำหน่ายโดย:

Paladin Therapeutics Inc.
Corporation Trust Center
1209 Orange Street
Wilmington, DE 19801

สหรัฐอเมริกา

คู่มือการใช้ยา
อิมพาวิด® (อิม-พา-วี-โด)
(มิลเทโฟซิน)
แคปซูล

อ่านคู่มือการใช้ยานี้ก่อนที่คุณจะได้รับอิมพาวิด ข้อมูลนี้ไม่ได้ใช้แทนการพูดคุยกับผู้ให้บริการดูแลสุขภาพของคุณเกี่ยวกับเงื่อนไขทางการแพทย์หรือการรักษาของคุณ

ข้อมูลที่สำคัญที่สุดที่ฉันควรรู้เกี่ยวกับอิมพาวิดคืออะไร? อิมพาวิดอาจทำให้เกิดความเสี่ยงร้ายแรงต่อการตั้งครรภ์:

- อย่าใช้อิมพาวิด หากคุณกำลังตั้งครรภ์ หากคุณใช้ยาอิมพาวิดในระหว่างตั้งครรภ์ การกษของคุณมีความเสี่ยงที่จะเสียชีวิตหรือเกิดความพิการแต่กำเนิดอย่างร้ายแรง
- สตรีที่สามารถตั้งครรภ์ได้ควรใช้การคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพ (การคุมกำเนิด) ระหว่างการรักษาด้วย IMPAVIDO และเป็นเวลา 5 เดือนหลังจากหยุดการรักษาด้วย IMPAVIDO พุดคุยกับผู้ให้บริการดูแลสุขภาพของคุณว่าวิธีการคุมกำเนิดแบบใดที่เหมาะสมกับคุณ
- หากคุณตั้งครรภ์ขณะรับประทานอิมพาวิด ให้แจ้งผู้ให้บริการด้านการดูแลสุขภาพของคุณทันที พุดคุยกับผู้ให้บริการด้านการดูแลสุขภาพของคุณเกี่ยวกับการมีส่วนร่วมใน IMPAVIDO Pregnancy Registry นี่เป็นการศึกษาเพื่อเรียนรู้ว่าอิมพาวิดส่งผลต่อการตั้งครรภ์และการกษาอย่างไร คุณสามารถลงทะเบียนในการลงทะเบียนนี้โดยโทร xxxxxxx

อิมพาวิดคืออะไร?

อิมพาวิดเป็นยาตามใบสั่งแพทย์ที่ใช้รักษาโรคโลหิตมาเนียบางประเภท:

- leishmaniasis เกี่ยวกับอวัยวะภายใน (ส่งผลต่ออวัยวะภายในของคุณ)
- leishmaniasis ที่ผิวหนัง (ส่งผลต่อผิวหนังของคุณ)
- leishmaniasis ของเยื่อเมือก (มีผลต่อมูกปากและลำคอของคุณ)

ไม่ทราบว่าอิมพาวิดปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปีหรือไม่

ใครไม่ควรรับประทานอิมพาวิด? อย่าใช้อิมพาวิดถ้าคุณ:

- กำลังตั้งครรภ์
- มี Sjögren-Larsson-Syndrome
- แพ้มิลเทโฟซินหรือส่วนผสมใดๆ ในอิมพาวิด ดูรายการส่วนผสมในอิมพาวิดที่ส่วนท้ายของเอกสารนี้
- เป็นผู้หญิงที่สามารถตั้งครรภ์และไม่เคยได้รับการทดสอบการตั้งครรภ์ ผู้หญิงที่สามารถตั้งครรภ์ได้จะต้องตรวจปัสสาวะหรือตรวจการตั้งครรภ์ในเลือดก่อนใช้อิมพาวิด
- เป็นผู้หญิงที่สามารถตั้งครรภ์ได้และคุณไม่ต้องการใช้การคุมกำเนิดอย่างมีประสิทธิภาพระหว่างการรักษาด้วย IMPAVIDO และเป็นเวลา 5 เดือนหลังการรักษา

ก่อนที่คุณจะใช้อิมพาวิด แจ้งผู้ให้บริการด้านการดูแลสุขภาพของคุณเกี่ยวกับเงื่อนไขทางการแพทย์ทั้งหมดของคุณ รวมถึงหาก:

- มีปัญหาไตหรือตับ ผู้ให้บริการด้านการดูแลสุขภาพของคุณควรทำการตรวจเลือดเพื่อตรวจไตและตับของคุณก่อนเริ่ม ระหว่าง และหลังการรักษาด้วยอิมพาวิด
 - กำลังตั้งครรภ์หรือวางแผนที่จะตั้งครรภ์ อิมพาวิดอาจเป็นอันตรายต่อการกษของคุณ
 - กำลังให้นมลูกหรือวางแผนที่จะให้นมลูก ไม่ทราบว่าอิมพาวิดผ่านเข้าสู่น้ำนมแม่ของคุณหรือไม่ พุดคุยกับผู้ให้บริการด้านการดูแลสุขภาพของคุณเกี่ยวกับวิธีที่ดีที่สุดในการเลี้ยงลูกน้อยของคุณหากคุณใช้อิมพาวิด คุณควรหลีกเลี่ยงการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่ในขณะที่คุณใช้อิมพาวิดและเป็นเวลา 5 เดือนหลังจากที่คุณหยุดใช้อิมพาวิด
- แจ้งผู้ให้บริการด้านการดูแลสุขภาพของคุณเกี่ยวกับยาทั้งหมดที่คุณใช้ รวมทั้งยาที่ต้องสั่งโดยแพทย์และที่จำหน่ายหน้าเคาน์เตอร์ วิตามิน และอาหารเสริมสมุนไพร

ฉันควรทานอิมพาวิดอย่างไร?

- ใช้อิมพาวิดตามที่ผู้ให้บริการด้านการดูแลสุขภาพของคุณบอก
- ทำกรีกเมนส์ IMPAVIDO คสม 28 วันให้เสร็จสิ้น
- รับประทานอิมพาวิดทั้งแคปซูล ห้ามหัก บด ละลาย หรือเคี้ยว อิมพาวิด ก่อนกลืน
- รับประทานอิมพาวิดพร้อมอาหารช่วยลดปัญหากระเพาะอาหาร

ผลข้างเคียงที่เป็นไปได้ของอิมพาวิดคืออะไร? อิมพาวิดอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงที่ร้ายแรง ได้แก่:

ดู “ข้อมูลที่สำคัญที่สุดที่ฉันควรรู้เกี่ยวกับอิมพาวิดคืออะไร”

- **ปัญหาการเจริญพันธุ์ในหมู่เพศผู้และเพศเมีย และรอบเดือนผิดปกติในสุนัขเพศเมีย** ไม่ทราบว่าอิมพาวิดทำให้เกิดปัญหาการเจริญพันธุ์ในผู้ชายหรือผู้หญิงหรือไม่
- **ปวดอัมตะและขาดหรือหลังลดลง**
- **ปัญหาไตและตับ**
- **ปัญหากระเพาะอาหาร.** อิมพาวิดอาจทำให้อาเจียน ท้องเสีย และขาดน้ำ โทรหาผู้ให้บริการด้านการรักษาพยาบาลของคุณทันทีหากคุณมีอาการอาเจียนและท้องร่วงอย่างรุนแรงซึ่งไม่หายไป ตื่นขึ้นมาทุก ๆ เพื่อช่วยป้องกันภาวะขาดน้ำในขณะที่คุณกำลังอาเจียนและท้องเสีย
- **ประสิทธิภาพของยาเม็ดคุมกำเนิดลดลง.** การอาเจียนและท้องร่วงอาจทำให้ยาคุมกำเนิดของคุณมีประสิทธิภาพในการป้องกันการตั้งครรภ์น้อยลง ใช้วิธีการคุมกำเนิดแบบพิเศษ เช่น ถุงยางอนามัยผู้ชายที่มีสารฆ่าอสุจิ จนกว่าคุณจะไม่อาเจียนและท้องเสียอีกต่อไป
- **เกล็ดเลือดลดลง**(ซึ่งเป็นเซลล์เม็ดเลือดที่ช่วยให้เลือด)

- **ปัญหาผิวที่ร้ายแรง** อิมพาวีโดอาจทำให้เกิดปัญหาผิวร้ายแรงที่เรียกว่าสตีเวนส์-จอห์นสันซินโดรม หากคุณเกิดผื่นผิวหนังที่มีแผลพุพองขณะรับประทานอิมพาวีโด ให้หยุดใช้อิมพาวีโดทันทีและติดต่อผู้ให้บริการด้านการดูแลสุขภาพของคุณ

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดของอิมพาวีโด ได้แก่: คลื่นไส้ อาเจียน และท้องร่วง ผลข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ ปวดท้อง ความอยากอาหารลดลง เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ ง่วงนอน อาการคันที่ผิวหนัง และการทดสอบตับหรือไตผิดปกติ

บอกผู้ให้บริการด้านการดูแลสุขภาพของคุณหากคุณมีผลข้างเคียงที่รบกวนจิตใจหรือไม่หายไป สิ่งเหล่านี้ไม่ใช่ผลข้างเคียงที่เป็นไปได้ทั้งหมดของอิมพาวีโด สอบถามข้อมูลเพิ่มเติมจากผู้ให้บริการด้านการดูแลสุขภาพของคุณ

คุณสามารถรายงานผลข้างเคียงต่อ FDA ได้ที่ 1-800-FDA-1088

ควรเก็บอิมพาวีโดอย่างไร?

- เก็บ IMPAVIDO ไว้ที่อุณหภูมิห้องระหว่าง 68 ° F ถึง 77 ° F (20 ° C ถึง 25 ° C)
- ปกป้องอิมพาวีโดจากความชื้น

เก็บอิมพาวีโดและยาทั้งหมดให้พ้นมือเด็ก

ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับการใช้อิมพาวีโดอย่างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ

บางครั้งมีการกำหนดยาเพื่อวัตถุประสงค์อื่นนอกเหนือจากที่ระบุไว้ในคู่มือการใช้ยา อย่าใช้อิมพาวีโดในสภาพที่ไม่ได้กำหนดไว้ คู่มือการใช้ยานี้สรุปข้อมูลที่สำคัญที่สุดเกี่ยวกับอิมพาวีโด หากคุณต้องการข้อมูลเพิ่มเติม โปรดติดต่อผู้ให้บริการด้านการดูแลสุขภาพหรือเภสัชกรของคุณ คุณสามารถสอบถามข้อมูลด้านการแพทย์หรือเภสัชกรของคุณเกี่ยวกับอิมพาวีโดที่เขียนขึ้นสำหรับผู้เชี่ยวชาญด้านสุขภาพ

อย่าให้อิมพาวีโดแก่ผู้อื่น ถึงแม้ว่าพวกเขาจะมีอาการเดียวกันกับคุณ

มี. สำหรับข้อมูลเพิ่มเติม ไปที่ www.TRADENAME.com หรือ www.dailymed.nlm.nih.gov หรือโทร 1-XXX-XXX-XXXX

ส่วนผสมในอิมพาวีโดคืออะไร? สารออกฤทธิ์: มิลเตโฟเซิน

ส่วนผสมที่ไม่ใช้งาน: คอลลอยด์ซิลิคอนไดออกไซด์ เซลลูโลสไมโครคริสตัลลีน แลคโตสโมโนไฮเดรต แป้งโรยตัว และแมกนีเซียมสเตียเรต เปลือกแคปซูลประกอบด้วยเจลาติน โทกาเนียมไดออกไซด์ เฟอริกออกไซด์ และน้ำบริสุทธิ์

จัดจำหน่ายโดย: Paladin Therapeutics, Inc.

คู่มือการใช้ยานี้ได้รับการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา

ออก: เดือน ปี