

TITLE - MILTEFOSINE / IMPAVIDO MEDICATION PATIENT INFORMATION IN TURKISH

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.

ÖNEMLİ BİLGİLER Bu önemli noktalar, IMPAVIDO'yu güvenli ve etkili bir şekilde kullanmak için gereken tüm bilgileri içermez. IMPAVIDO için tam reçete bilgilerine bakın.

Oral kullanım için IMPAVIDO (miltefosin) kapsülleri İlk ABD Onayı: 2014

UYARI: EMBRİYO-FETAL TOKSİSİTE Tam kutulu uyarı için tam reçete bilgilerine bakın.

IMPAVIDO fetal zarara neden olabilir. Önerilen insan dozundan daha düşük dozlarda miltefosin uygulanan hayvanlarda fetal ölüm ve teratojenisite meydana geldi. IMPAVIDO'yu hamile kadınlara uygulamayın. IMPAVIDO'yu reçete etmeden önce üreme potansiyeli olan kadınlarda serum veya idrarla gebelik testi yaptırın.

Üreme potansiyeli olan kadınlara tedavi sırasında ve tedaviden sonraki 5 ay boyunca etkili doğum kontrolü kullanmalarını tavsiye edin (4.1, 5.1, 8.1, 8.8, 13.1).

----- GÖSTERGELER VE KULLANIMLARI-----

----- IMPAVIDO, yetişkinlerde ve ergenlerde belirtilen bir antileishmanial ilaçtır. ≥ 12 yaş tartı≥Aşağıdakilerin tedavisi için 30 kg (66 lbs):

- nedeniyle visseral leishmaniasis *Leishmania donovani*(1).
- Kutanoz leishmaniasis nedeniyle *Leishmania braziliensis*, *Leishmania guyanensis*, ve *Leishmania panamensis*(1).
- Mukozal leishmaniasis nedeniyle *Leishmania braziliya*(1). **Kullanım sınırlamaları:** *Leishmani* klinik çalışmalarda değerlendirilen türler epidemiyolojik verilere dayanmaktadır. Aynı zamanda coğrafi farklılıklar olabilir. *Leishmani* türler IMPAVIDO'ya (1, 14). IMPAVIDO'nun diğer hastalıkların tedavisindeki etkinliği *Leishmani* türler değerlendirilmemiştir.

----- DOZAJ VE YÖNETİM ----- Gastrointestinal

- advers reaksiyonları iyileştirmek için yiyeceklerle birlikte uygulayın.
- 30 ila 44 kg: art arda 28 gün boyunca günde iki kez 50 mg'lık bir kapsül (2).
 - 45 kg veya üzeri: 28 ardışık gün boyunca günde üç kez bir 50 mg kapsül (2).

----- DOZAJ ŞEKİLLERİ VE DAYANIKLILIKLARI----- Oral

kullanım için her bir IMPAVIDO kapsülü 50 mg miltefosin içerir (3).

----- KONTRENDİKASYONLAR-----

- Hamilelik (4.1, 8.1, 8.8, 13.1).
- Sjögren-Larsson-Sendromu (4.2, 12.3).
- Miltefosine veya yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (4.3).

----- UYARILAR VE ÖNLEMLER -----

- Embriyo-Fetal Toksikite. Hamile kadınlarda kullanmayın. Tedaviye başlamadan önce idrar veya serum gebelik testi yaptırın. Üreme potansiyeli olan kadınlarda etkili doğum kontrolünü tavsiye edin (Boxed Warning, 5.1, 8.1, 8.8, 13.1).
- Üreme etkileri. Miltefosin, erkek sıçanlarda testiküler atrofiye ve doğurganlığın bozulmasına ve dişi sıçanlarda doğurganlığın bozulmasına neden olmuştur. Hastalara hayvan çalışmalarında üreme toksisite ve insan doğurganlığı üzerindeki potansiyel etkilerin yeterince değerlendirilmediği konusunda tavsiyelerde bulunun (13.1).
- Böbrek Etkileri. Tedavi sırasında ve tedavi bitiminden 4 hafta sonra serum kreatininini izleyin (5.3, 6.1).
- Hepatik Etkiler. Tedavi sırasında transaminazları ve bilirubini izleyin (5.4, 6.1).
- Gastrointestinal Etkiler. Sıvı alımını teşvik edin (5.5).
- Trombositopeni. Viseral leishmaniasis tedavisi sırasında trombosit sayısını izleyin (5.6, 6.1).
- Oral Kontraseptiflerin Emilimi. Kusma ve/veya ishal meydana gelirse, alternatif doğum kontrol yönteminin kullanılmasını tavsiye edin (5.7).
- Stevens-Johnson sendromu. IMPAVIDO'yu (5.8) sonlandırın.

----- TERS TEPKİLER-----

- Hastaların ≥%2'sinde meydana gelen advers reaksiyonlar bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, iştah azalması, baş dönmesi, karın ağrısı, kaşıntı, uyuklama, transaminazlarda yükselme ve kreatinin yükselmesini içerir (6.1).

ŞÜPHELİ ADVERS REAKSİYONLARI bildirmek için 1-888-550-6060 numaralı telefondan Paladin Therapeutics Inc. veya 1-800-FDA-1088 numaralı telefondan FDA veya www.fda.gov/medwatch ile iletişime geçin.

----- İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ-----

- IMPAVIDO, insan sitokrom P450 enzimlerini in vitro olarak inhibe etmedi.
- IMPAVIDO, sıçanlarda sitokrom 3A aktivitesini indüklemedi (7, 12.3).

----- BELİRLİ POPÜLASYONLARDA KULLANIM-----

- Hamilelik: IMPAVIDO hamilelik sırasında kullanılmamalıdır. Reçetelemeden önce üreme potansiyeli olan kadınlarda idrar veya serum gebelik testi yaptırın (4.1, 5.1, 8.1, 8.8, 13.1).
- Emziren Anneler: İlaçın anne için önemine bağlı olarak ilacı veya emzirmeyi bırakın. IMPAVIDO tedavisinden sonra 5 ay emzirmekten kaçının (8.3).
- Üreme Potansiyeli Olan Kadınlarda ve Erkeklerde: Kadınlara tedavi sırasında ve tedaviden sonraki 5 ay boyunca etkili doğum kontrolü kullanmalarını tavsiye edin. Hastalara hayvanlarda üreme toksisite ve insanlarda doğurganlığın bozulması potansiyelinin yeterince değerlendirilmediği konusunda tavsiyelerde bulunun (5.1, 5.2, 8.8).

HASTA DANIŞMANLIĞI BİLGİLERİ ve İlaç Rehberi için bkz. 17.

**TAM YÖNETMELİK BİLGİLERİ: İÇİNDEKİLER* UYARI:
EMBRİYO-FETAL TOKSİSİTE**

- 1 GÖSTERGELER VE KULLANIMLARI**
- 2 DOZAJ VE YÖNETİM DOZAJ ŞEKİLLERİ**
- 3 VE KUVVETLERİ**
- 4 KONTRENDİKASYONLARI**
 - 4.1 Hamilelik
 - 4.2 Sjögren-Larsson-Sendromu
 - 4.3 Aşırı duyarlılık
- 5 UYARILAR VE ÖNLEMLER**
 - 5.1 Embriyo-Fetal Toksikite
 - 5.2 Üreme Etkileri
 - 5.3 Böbrek Etkileri
 - 5.4 Hepatik Etkiler
 - 5.5 Gastrointestinal Etkiler
 - 5.6 Trombositopeni
 - 5.7 Oral Kontraseptiflerin Emilimi
 - 5.8 Stevens-Johnson
- 6 Sendromu TERS TEPKİLER**
 - 6.1 Klinik Araştırma Deneyimi
 - 6.2 Pazarlama Sonrası Deneyim
- 7 İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ**

- 8 BELİRLİ POPÜLASYONLARDA KULLANIM**
 - 8.1 Hamilelik
 - 8.3 Emziren Anneler
 - 8.4 Pediyatrik Kullanım
 - 8.5 Geriatrik Kullanım
 - 8.6 Böbrek Yetmezliği
 - 8.7 Karaciğer Bozukluğu
 - 8.8 Üreme Potansiyeli Olan Dişiler ve Erkekler
- 10 DOZ AŞIMI**
- 11 TANIM**
- 12 KLİNİK FARMAKOLOJİ**
 - 12.1 Eylem Mekanizması
 - 12.3 Farmakokinetik
 - 12.4 Mikrobiyoloji
- 13 KLİNİK OLMAYAN TOKSİKOLOJİ**
 - 13.1 Karsinogenez, Mutajenez, Doğurganlığın Bozulması
 - 13.2 Hayvan Toksikolojisi ve/veya Farmakolojisi
- 14 KLİNİK ÇALIŞMALAR**
 - 14.1 Viseral Leishmaniasis Tedavisi
 - 14.2 Kutanöz Leishmaniasis Tedavisi
 - 14.3 Mukozal Leishmaniasis Tedavisi
- 16 SAĞLANMA ŞEKLİ/SAKLAMA VE HASTA**
- 17 DANIŞMANLIK BİLGİLERİNİN İŞLENMESİ**
 - 17.1 Dozlama Talimatları
 - 17.2 Üreme Potansiyeli Olan Dişiler ve Erkekler

* Tam reçete bilgisinden çıkarılmış bölümler veya alt bölümler listelenmemiştir.

TAM REÇETE BİLGİLERİ

UYARI: EMBRİYO-FETAL TOKSİSİTE

IMPAVIDO fetal zarara neden olabilir. Önerilen insan dozundan daha düşük dozlarda miltefosin uygulanan hayvanlarda fetal ölüm ve teratojenisite meydana geldi. IMPAVIDO'yu hamile kadınlara uygulamayın. IMPAVIDO'yu reçete etmeden önce üreme potansiyeli olan kadınlarda serum veya idrarda gebelik testi yaptırın. Üreme potansiyeli olan kadınlara, IMPAVIDO tedavisi sırasında ve tedaviden sonraki 5 ay boyunca etkili doğum kontrolü kullanmaları tavsiye edilmelidir.[bkz. *Kontrendikasyonlar (4.1), Uyarılar ve Önlemler (5.1), Belirli Popülasyonlarda Kullanım (8.1, 8.8) ve Klinik Olmayan Toksikoloji (13.1)*].

1 GÖSTERGELER VE KULLANIMLARI

IMPAVIDO (miltefosin) kapsülleri yetişkinlerde ve ergenlerde endikedir. ≥12 yaşında ≥ 30 kg ağırlığında aşağıdakilerin tedavisi için:

- Viseraleishmaniasis'in neden olduğu *Leishmania donovani* [bkz. *Klinik Araştırmalar (14.1)*].
- neden olduğu kutanöz leishmaniasis *Leishmania brazilya*, *Leishmania adamanensis*, ve *Leishmania panamensis* [bkz. *Klinik Araştırmalar (14.2)*].
- Mukozaleishmaniasis'in neden olduğu *Leishmania braziliensis* [bkz. *Klinik Araştırmalar (14.3)*].

Kullanım Sınırlamaları:

- *Leishmania* IMPAVIDO'yu değerlendiren klinik çalışmalarda incelenen türler epidemiyolojik verilere dayanmaktadır. [bkz. *Klinik Araştırmalar (14.1, 14.2)*].
- Aynı klinik yanıtta coğrafi farklılıklar olabilir. *Leishmania* IMPAVIDO için türler [bkz. *Klinik Araştırmalar (14.1, 14.2)*].
- IMPAVIDO'nun diğer hastalıkların tedavisindeki etkinliği *Leishmania* türler değerlendirilmemiştir.

2 DOZAJ VE YÖNETİM

Tedavi süresi ardışık 28 gündür. Gastrointestinal advers reaksiyonları iyileştirmek için yiyeceklerle birlikte uygulayın.

Tablo 1: Miltefosin Dozajı

Ağırlık	Dozaj ve Uygulama
30 kg - 44 kg	Yemeklerle birlikte günde iki kez 50 mg'lık bir kapsül (kahvaltı ve akşam yemeği)
45 kg veya daha fazla	Yemeklerle birlikte günde üç kez 50 mg'lık bir kapsül (kahvaltı, öğle yemeği ve akşam yemeği)

3 DOZAJ ŞEKİLLERİ VE GÜÇLERİ

IMPAVIDO® (miltefosine) oral kapsüller, beyaz mürekkep kullanılarak kapsül gövdesi üzerinde "PLB" ve kapağında "MILT 50" baskılı opak, kırmızı, sert jelatin kapsüllerdir. Her kapsül 50 mg miltefosin içerir.[bkz. Açıklama (11), Nasıl Temin Edilir/Depolama ve Taşıma (16)].

4 KONTRENDİKASYONLARI

4.1 Hamilelik

IMPAVIDO fetal zarara neden olabilir. IMPAVIDO hamile kadınlarda kontrendikedir. IMPAVIDO'yu reçete etmeden önce bir idrar veya serum gebelik testi edinin.[bkz. Kutulu Uyarı ve Belirli Popülasyonlarda Kullanım (8.1)].

4.2 Sjögren-Larsson-Sendromu

IMPAVIDO, Sjögren-Larsson Sendromlu hastalarda kontrendikedir.[bkz. Klinik Farmakoloji (12.3)].

4.3 Aşırı duyarlılık

IMPAVIDO, miltefosine veya herhangi bir IMPAVIDO eksipiyanına karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

5 UYARILAR VE ÖNLEMLER

5.1 Embriyo-Fetal Toksikite

Miltefosin fetal zarara neden olabilir. Ölüm ve teratojenisite dahil olmak üzere embriyo-fetal toksisite, çiftleşmeden önce, hamileliğin erken döneminde ve organojenez sırasında önerilen maksimum insan dozundan (MRHD) daha düşük dozlarda miltefosin uygulanan hayvanlarda gözlenmiştir. IMPAVIDO'yu hamile kadınlarda kullanmayınız. IMPAVIDO'yu üreme potansiyeli olan kadınlara reçete etmeden önce bir idrar veya serum gebelik testi edinin. Üreme potansiyeli olan kadınlara IMPAVIDO tedavisi sırasında ve tedavinin tamamlanmasından sonraki 5 ay boyunca etkili kontrasepsiyon kullanmalarını tavsiye edin.[bkz. Kutulu Uyarı, Kontrendikasyonlar (4.1) ve Belirli Popülasyonlarda Kullanım (8.1, 8.8)].

5.2 Üreme Etkileri

dişiler

Miltefosin, vücut yüzey alanı karşılaştırmalarına dayalı olarak MRHD'nin sırasıyla yaklaşık 1.0 ve 0.2 katı dozlarda sıçanlarda doğurganlığın bozulmasına ve köpeklerde tersinir foliküler atrezi ve diestrusa neden olmuştur.[bkz. Klinik Olmayan Toksikoloji (13.1)]. İnsan dişi doğurganlığı üzerindeki etkiler resmi olarak çalışılmamıştır.

erkekler

Miltefosin, sıçanlarda MRHD'nin yaklaşık 0,4 katı dozlarda azalan canlı sperm sayılarına ve doğurganlığın bozulmasına neden olmuştur.[bkz. *Klinik Olmayan Toksikoloji (13.1)*]. Sıçanlarda daha yüksek bir doz, MRHD'nin yaklaşık 1.0 katı, testiküler atrofiye ve ilaç uygulamasının sona ermesinden 10 hafta sonra tamamen geri dönmeyen doğurganlığın bozulmasına neden oldu.

IMPAVIDO tedavisi sırasında skrotal ağrı ve tedavi sırasında ejakülasyonun azaldığı veya olmadığı bildirilmiştir.[bkz. *Advers Reaksiyonlar (6.2)*]. IMPAVIDO'nun insan erkek doğurganlığı üzerindeki etkileri yeterince araştırılmamıştır.

Kadınları ve erkekleri hayvan doğurganlık bulguları hakkında ve insanlarda IMPAVIDO tedavisi ile doğurganlığın bozulması potansiyelinin yeterince değerlendirilmediği konusunda bilgilendirin.

5.3 Böbrek Etkileri

IMPAVIDO'yu kutanöz, mukozal ve viseral leishmaniasis tedavisinde değerlendiren klinik çalışmalarda serum kreatinin (Cr) yükselmeleri kaydedilmiştir. Tedavi sırasında ve tedavi bitiminden sonra 4 hafta boyunca IMPAVIDO alan hastalarda böbrek fonksiyonunu haftalık olarak izleyin[bkz. *Advers Reaksiyonlar (6.1)*].

5.4 Hepatik Etkiler

IMPAVIDO'nun viseral leishmaniasis tedavisinde değerlendirildiği klinik çalışmalarda karaciğer transaminazlarında (ALT, AST) ve bilirubinde yükselmeler kaydedilmiştir. IMPAVIDO alan hastalarda tedavi sırasında karaciğer transaminazlarını (ALT, AST) ve bilirubini izleyin[bkz. *Advers Reaksiyonlar (6.1)*].

5.5 Gastrointestinal Etkiler

IMPAVIDO uygulaması sırasında yaygın olarak kusma ve/veya ishal meydana gelir ve hacim azalmasına neden olabilir. Hacim tükenmesini önlemek için sıvı alımını teşvik edin[bkz. *Advers Reaksiyonlar (6.1)*].

5.6 Trombositopeni

Viseral leishmaniasis için tedavi edilen hastalarda tedavi sırasında trombositopeni bildirilmiştir. Viseral leishmaniasis tedavisi sırasında trombosit sayısını izleyin[bkz. *Olumsuz Reaksiyonlar (6.1, 6.2)*].

5.7 Oral Kontraseptiflerin Emilimi

IMPAVIDO tedavisi sırasında ortaya çıkan kusma ve/veya ishal oral kontraseptiflerin emilimini etkileyebilir ve bu nedenle etkinliklerini tehlikeye atabilir. IMPAVIDO tedavisi sırasında kusma ve/veya ishal meydana gelirse, kadınlara hormonal olmayan veya alternatif etkili doğum kontrol yöntem(ler)ini kullanmalarını tavsiye edin.

5.8 Stevens-Johnson Sendromu

IMPAVIDO tedavisi sırasında Stevens-Johnson sendromu bildirilmiştir. Tedavi sırasında eksfoliyatif veya büllöz döküntü görülürse IMPAVIDO'yu sonlandırın. [bkz. *Advers Reaksiyonlar (6.1)*].

6 TERS TEPKİLER

Klinik deneyler çok çeşitli koşullar altında yürütüldüğünden, bir ilacın klinik deneylerinde gözlenen advers reaksiyon oranları, başka bir ilacın klinik deneylerindeki oranlarla doğrudan karşılaştırılmaz ve pratikte gözlemlenen oranları yansıtmayabilir.

6.1 Klinik Araştırmalar Deneyimi

visseral leishmaniasis

Hindistan'da ≥ 12 yaşındaki hastalarda bir Faz 3 denemesi yapılmıştır. İki yüz doksan (299) hasta (211 erkek ve 88 kadın), 28 gün boyunca 2.5 mg/kg/gün hedef dozda oral IMPAVIDO (ağırlık 25 kg'dan az ise günde bir kez 50 mg kapsül ve 50 mg kapsül) aldı. ağırlık 25 kg veya daha fazla ise günde iki kez). Hastalar 12 ile 64 yaş arasındaydı. Ağırlık 15 ile 67 kg (ortalama ağırlık 38,6 kg) arasında ve VKİ 8,2 ile 24 (ortalama 16,1) arasında değişmekteydi. Doksan dokuz (99) hasta 15 doz olarak gün aşırı 1 mg/kg/gün amfoterisin B deoksikolat aldı. Amfoterisin B'ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bir erkek yüzdesi IMPAVIDO almıştır.

IMPAVIDO alan hastaların %1'inden azı öldü (2/299) ve amfoterisin B alan hiçbir hasta ölmedi. IMPAVIDO alıcılarının %2'sinde (6/299) ve amfoterisin B alıcılarının %1'inde (1/99) ciddi advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Hastaların yaklaşık %3'ü advers reaksiyon nedeniyle her tedavi kolunda tedaviyi bırakmıştır. IMPAVIDO ile ilişkili veya muhtemelen ilişkili olduğu düşünülen, ilacın kesilmesine yol açan ciddi advers reaksiyonlar ve advers reaksiyonlar, Stevens-Johnson sendromu, melena ve trombositopeni, artrit ve deri döküntüsü, CTCAE Derece 4 diyare (günde ≥ 10 dışkı) ve CTCAE Derece 4 hiperbilirubinemi (normal ULN'nin $\geq 10x$ üst sınırı).

Tablo 2: IMPAVIDO Alan Visseral Leishmaniasis Hastalarının ≥ 2 'sinde Ortaya Çıkan Tedaviyle İlgili Advers Reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı Tercih Edilen Terim	IMPAVIDO N = 299	amfoterisin B deoksikolat N = 99
Gastrointestinal Bozukluklar		
İshal	61 (%20,4)	6 (%6,1)
Kusma	113 (%37,8)	20 (%20,0)
Genel Bozukluklar		
asteni	19 (%6,3)	4 (%4,0)
Metabolizma ve Beslenme Bozuklukları		
İştah azalması	69 (%23,1)	22 (%22,2)

¹Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri

Bu çalışmada, tedavinin sonunda IMPAVIDO alıcılarının yaklaşık %10'unda ve amfoterisin B alıcılarının %40'ında başlangıç seviyesinin $\geq 1,5$ katı kreatinin (Cr) yükselmeleri meydana geldi. Her bir koldaki deneklerin yüzde onunda, 6 aylık takipte taban çizgisinin ≥ 1.5 katı üzerinde Cr yükselmeleri vardı. Hiçbir IMPAVIDO alıcısı, Cr yükselmesi nedeniyle tedaviyi bırakmadı.

Tedavi sırasında transaminazlarda yükselmeler, IMPAVIDO alıcılarının yarısında ve amfoterisin B alıcılarının üçte birinde meydana geldi. Yükselmeler, yükselme yaşayan IMPAVIDO ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %94 ve %6'sında hafif ($< 3x$ ULN) veya orta ($3-5x$ ULN) olmuştur. Hiçbir hasta transaminazlardaki yükselmeler nedeniyle tedaviyi bırakmadı.

Tedavinin sonunda, IMPAVIDO alıcılarının %62'si ve %2.4'ü ve amfoterisin B alıcılarının %54'ü ve %2'si trombosit sayısı sırasıyla < 150.000 ve < 50.000 idi.

Kutanöz Leishmaniasis

IMPAVIDO'nun kutanöz leishmaniasis tedavisinde etkinliği Kolombiya ve Guatemala'da yürütülen bir plasebo kontrollü çalışmada ve sırasıyla Bolivya ve Brezilya'da yürütülen iki karşılaştırmalı çalışmada değerlendirildi. Plasebo kontrollü çalışmada, ≥ 12 yaşında seksen dokuz (89) hasta 28 gün boyunca 2.5 mg/kg/gün hedef IMPAVIDO dozu aldı ve kırk dört (44) plasebo aldı. Karşılaştırmalı çalışmalarda, 12 yaş ve üzeri yüz yirmi (120) hasta, 28 gün boyunca 2,5 mg/kg/gün hedef IMPAVIDO dozu aldı ve elli sekiz (58) hastaya 20 mg/kg/gün pentavalent antimom verildi (meglumin) 20 gün boyunca parenteral olarak.

Tablo 3: İçinde Meydana Gelen Advers Reaksiyonlar \geq Plasebo Kontrollü Denemede Kutanöz Leishmaniasisli ≥ 12 Yaşındaki IMPAVIDO ile Tedavi Edilen Hastaların %2'si

Sistem Organ Sınıfı Tercih Edilen Terim	IMPAVIDO N = 89	plasebo N = 44
Kulak ve Labirent Bozuklukları		
Yol tutması	26 (%29,2)	10 (%22,7)
Gastrointestinal Bozukluklar		
Karın ağrısı	10 (%11,2)	3 (%6,8)
İshal	7 (%7,9)	2 (%4,5)
Mide bulantısı	32 (%35,9)	5 (%11,1)
Kusma	4 (%4,5)	0
Genel ve İdari Bölge Bozuklukları		
halsizlik	3 (%3.4)	1 (%2,3)
pireksi	5 (%5.6)	2 (%4,5)
Sinir Sistemi Bozuklukları		
Baş dönmesi	4 (%4,5)	0
Baş ağrısı	25 (%28.1)	10 (%22,7)
somnolans	3 (%3.4)	0
Deri ve Deri Altı Doku Bozuklukları		
kaşıntı	4 (%4,5)	0

Tablo 4: İki Karşılaştırmalı Çalışmada Kutanöz Leishmaniasisli ≥ 12 Yaşındaki IMPAVIDO ile Tedavi Edilen Hastaların ≥ %2'sinde Meydana Gelen Advers Reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı Tercih Edilen Terim	IMPAVIDO N = 120	meglumin N = 58
Gastrointestinal Bozukluklar		
Karın ağrısı	9 (%7,5)	3 (%5,2)
İshal	18 (%15,0)	3 (%5,2)
Mide bulantısı	50 (%41,7)	3 (%5,2)
Kusma	33 (%27,5)	0
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar		
lenfanjit	7 (%5,8)	0
Metabolizma ve Beslenme Bozuklukları		
İştah azalması	13 (% 10,8)	4 (%5,8)
Sinir Sistemi Bozuklukları		
Baş dönmesi	15 (%12,5)	4 (%6,9)
Deri ve Deri Altı Doku Bozuklukları		
kaşıntı	7 (%5,8)	0

Plasebo kontrollü çalışmada, 12/89 (%13.4) IMPAVIDO süjesinde, tedavinin sonunda 2/44 (%4.5) plasebo süjesine kıyasla Cr artışları başlangıca göre 1.5-3 kat olmuştur. Karşılaştırmalı çalışmada, IMPAVIDO veya beş değerlikli antimon alan deneklerin benzer bir yüzdesinde, tedaviden 3 ve 6 ay sonra taban çizgisinin üzerinde Cr yükselmeleri olmuştur (yaklaşık %5). IMPAVIDO deneklerinin yaklaşık %25'i ve beş değerlikli antimon deneklerinin %11'i, iki aktif kontrollü çalışmada tedavinin sonunda taban çizgisinin 1.5-3 katı üzerinde Cr yükselmelerine sahipti. Tedavinin sonunda normalin üst sınırının üzerindeki AST ve ALT artış sıklığı, IMPAVIDO ve plasebo alıcılarında benzerdi (yaklaşık %5).

IMPAVIDO grubunda <%2 insidansta görülen diğer advers olaylar arasında anemi, lenfadenopati, abdominal distansiyon, kabızlık, disfaji, gaz, yorgunluk, halsizlik, apse, selülit, ektima, parestezi, testis ağrısı, testiküler şişme, Stevens-Johnson sendromu, ürtiker, döküntü, piyoderma.

6.2 Pazarlama Sonrası Deneyim

IMPAVIDO'nun dünya çapında kullanımı sırasında aşağıdaki yan etkiler tespit edilmiştir. Bu reaksiyonlar, büyüklüğü belirsiz bir popülasyondan gönüllü olarak rapor edildiğinden, sıklıklarını güvenilir bir şekilde tahmin etmek veya ilaca maruz kalma ile nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün değildir.

Kan ve Lenfatik Bozukluklar: trombositopeni, agranülositoz

Gastrointestinal Bozukluklar: melena

Genel Bozukluklar: genel ödem, periferik ödem

Hepatobilier Bozukluklar: sarılık

Sinir Sistemi Bozuklukları: nöbet

Üreme Sistemi ve Meme Bozuklukları: skrotal ağrı, ejakülat hacminde azalma, ejakülasyon yok.

Vasküler Bozukluklar: epistaksis

7 İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Laboratuvar ortamında hayvan metabolizması çalışmaları, miltefosinin, başlıca insan sitokrom P450 enzimlerinin aktivitesini belirgin şekilde indüklediğini veya inhibe etmediğini göstermiştir. [bkz. *Klinik Farmakoloji (12.3)*]. Miltefosinin ilaç taşıyıcıları ile etkileşim potansiyeli değerlendirilmemiştir.

8 BELİRLİ POPÜLASYONLARDA KULLANIM

8.1 Hamilelik

Gebelik Kategorisi D

Risk Özeti

IMPAVIDO fetal zarara neden olabilir. İnsan gebelik verileri mevcut değildir, ancak organogenez sırasında oral miltefosin uygulanan sıçanlarda ve tavşanlarda embriyo-fetal çalışmalarda ölüm ve teratojenisite dahil embriyofetal toksisite gözlemlenmiştir, önerilen maksimum insan dozunun (MRHD) sırasıyla 0.06 ve 0.2 katı olan dozlarda, vücut yüzey alanı (BSA) karşılaştırmasına dayalıdır. MRHD'nin 0.3 katı dozlarda hamileliğin 7. günü boyunca çiftleşmeden önce miltefosin uygulanan dişi sıçanlarda yapılan bir doğurganlık çalışmasında çok sayıda visceral ve iskelet fetal malformasyonları gözlemlendi. IMPAVIDO'yu hamile kadınlara uygulamayın.

Klinik Hususlar

Hamilelik sırasında, visceral leishmaniasis anne için hayati tehlike oluşturabilir ve spontan abortus, dikey geçişe bağlı konjenital hastalık, gestasyonel yaşa göre küçük yenidoğan ve şiddetli anemi gibi olumsuz fetal sonuçlara neden olabilir. Hamilelik sırasında kutanöz leishmaniasis, daha büyük ve atipik görünen lezyonlarla kendini gösterebilir ve erken doğumlar ve ölü doğumlar dahil olmak üzere olumsuz fetal sonuçlar için artan risk ile ilişkili olabilir.

Hayvan Verileri

Sıçan embriyo-fetal toksisite çalışmalarında erken embriyonik gelişim sırasında (gebeliğin 6. Günü ila 15. Günü) Miltefosin uygulaması, ≥ 1.2 mg/kg/gün dozlarında (BSA karşılaştırmasına göre MRHD'nin 0.06 katı) ölüm ve teratojenisite dahil olmak üzere embriyo-fetal toksisiteye neden olmuştur.). Teratojenik etkiler, gelişmemiş serebrum, kafatasının lümenini dolduran hemorajik sıvı, yarı damak ve genel ödemi içeriyordu. Tavşanlarda, organogenez sırasında (gebeliğin 6. Günü ila 18. Günü) $\geq 2,4$ mg/kg/gün (BSA karşılaştırmasına göre MRHD'nin 0.2 katı) dozlarda miltefosinin oral uygulamasından sonra tavşanlarda da gözlemlenmiştir. Hem sıçanlarda hem de tavşanlarda, $\geq 6,0$ mg/kg/gün miltefosin dozlarında (sıçanlar ve tavşanlar için BSA karşılaştırmalarına göre MRHD'nin 0,3 veya 0,6 katı) hiçbir canlı yavru yoktu.

Sıçanlarda yapılan ayrı bir dişi doğurganlık çalışmasında, çiftleşmeden dört hafta önce ve gebeliğin 7. Gününe kadar uygulanan ≥ 6.81 mg/kg/gün (BSA karşılaştırmasına göre MRHD'nin 0.3 katı) miltefosin dozları çok sayıda viseral (şekilsiz serebral yapılar, dilate kahverengi kitleler, şekilsiz omurilik, şekilsiz ve yanlış konumlanmış gözler, hipofiz ve eksik iç kulak) ve iskelet (yarık damak, torasik vertebral merkezlerin dambıl şeklinde kemikleşmesi, belirgin şekilde genişlemiş kafatası kemikleri ve belirgin şekilde genişlemiş sütürler) ile dolu ventriküller fetal malformasyonlar.
[bkz. *Kontrendikasyonlar (4.1), Klinik Olmayan Toksikoloji (13.1)*].

8.3 Emziren Anneler

IMPAVIDO'nun insan sütünde bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Birçok ilaç insan sütünde bulunduğu ve emziren bebeklerde IMPAVIDO'dan kaynaklanan ciddi advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, ilacın anne için önemi göz önünde bulundurularak, emzirmeye devam edilmemesine veya ilacın kesilmesine karar verilmelidir. IMPAVIDO tedavisinden sonra 5 ay boyunca emzirmeden kaçınılmalıdır.

8.4 Pediatrik Kullanım

12 yaşından küçük pediatrik hastalarda güvenlik ve etkinlik belirlenmemiştir. Jüvenil sıçanlar, miltefosin kaynaklı etkilere, özellikle retina ve böbrek etkilerine yetişkin sıçanlardan daha duyarlıdır.
[bkz. *Endikasyonlar ve Kullanım (1)*].

8.5 Geriatrik Kullanım

IMPAVIDO'nun klinik çalışmaları, genç deneklerden farklı yanıt verip vermediklerini belirlemek için 65 yaş ve üzeri yeterli sayıda denek içermemiştir.

8.6 Böbrek Yetmezliği

Serum kreatinin veya BUN seviyeleri olan hastalar \geq Normalin üst sınırının 1.5 katı klinik çalışmalardan çıkarılmıştır. Miltefosin farmakokinetiği, böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır.

8.7 Karaciğer Bozukluğu

ALT veya AST serum seviyeleri olan hastalar \geq Normal ve bilirubin düzeylerinin üst sınırının 3 katı \geq Normalin üst sınırının 2 katı klinik çalışmalardan çıkarılmıştır. Miltefosin farmakokinetiği, karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır.

8.8 Üreme Potansiyeli Olan Dişiler ve Erkekler

doğum kontrolü

IMPAVIDO hamilelik sırasında kullanıldığında fetal zarara neden olabilir. Üreme potansiyeli olan kadınlara IMPAVIDO tedavisi sırasında ve tedavi tamamlandıktan sonra 5 ay boyunca etkili doğum kontrolü kullanmalarını tavsiye edin.[bkz. *Kutulu Uyarı, Uyarılar ve Önlemler (5.1) ve Belirli Popülasyonlarda Kullanım (8.1)*].

IMPAVIDO tedavisi sırasında ortaya çıkan kusma ve/veya ishal oral kontraseptiflerin emilimini etkileyebilir ve bu nedenle etkinliklerini tehlikeye atabilir. Oral kontraseptif kullanan kadınlara, tedavi sırasında kusma ve/veya ishal olursa, IMPAVIDO tedavisi sırasında ek hormonal olmayan veya alternatif etkili doğum kontrol yöntem(ler)i kullanmalarını tavsiye edin.*[bkz. Uyarılar ve Önlemler (5.7)].*

kısırlık dişiler

Miltefosin, sıçanlarda doğurganlığın bozulmasına neden oldu ve köpeklerde MRHD'nin sırasıyla yaklaşık 1.0 ve 0.2 katı dozlarda tersinir foliküler atrezi ve diestrusa neden oldu.*[bkz. Uyarılar ve Önlemler (5.2), Klinik Olmayan Toksikoloji (13.1)].* IMPAVIDO'nun insan dışı doğurganlığı üzerindeki etkileri resmi olarak araştırılmamıştır.

erkekler

Miltefosin, sıçanlarda MRHD'nin yaklaşık 0,4 katı dozlarda azalan canlı sperm sayılarına ve doğurganlığın bozulmasına neden olmuştur.*[bkz. Uyarılar ve Önlemler (5.2), Klinik Olmayan Toksikoloji (13.1)].* Sıçanlarda daha yüksek bir doz, MRHD'nin yaklaşık 1.0 katı, testiküler atrofiye ve ilaç uygulamasının sona ermesinden 10 hafta sonra tamamen geri dönmeyen doğurganlığın bozulmasına neden oldu. IMPAVIDO'nun insan erkek doğurganlığı üzerindeki etkileri yeterince araştırılmamıştır.

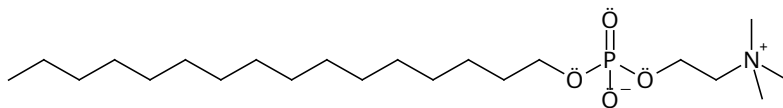
Kadınları ve erkekleri hayvan doğurganlığı bulguları ve IMPAVIDO tedavisi ile doğurganlığın bozulması potansiyelinin yeterince değerlendirilmediği konusunda bilgilendirin.

10 AŞIRI DOZAJ

Aşırı doz durumunda kusma, ishal ve karın ağrısının yaygın yan etkileri muhtemeldir. Böbrek fonksiyon bozukluğu riskini önlemek için yeterli hidrasyon sağlayın ve gerektiğinde elektrolitleri değiştirin. Miltefosin idrarla çok az atıldığından, zorlu diürez miltefosin atılımını artırmaz. Gastrointestinal lavajın değeri bilinmiyor. Miltefosin doz aşımını tedavi etmek için spesifik bir panzehir bilinmemektedir.

11 AÇIKLAMA

IMPAVIDO kapsülleri, bir antileishmanial ajan olan aktif bileşen miltefosin içerir. Miltefosinin kimyasal adı 2-[[[(heksadesiloksi)hidroksifosfenil]oksi]-N,N,N-trimetiletilyamonyum iç tuzudur. Miltefosin suda, 0.1 N HCl veya NaOH, metanol ve etanolde serbestçe çözünen beyaz bir tozdur. C'nin ampirik formülüne sahiptir. $21H_{46}NUMARA_{407.6}$ moleküler ağırlığa ve aşağıdaki yapısal formüle sahip P:



Aktif olmayan bileşenler kolloidal silikon dioksit, mikrokristalin selüloz, laktoz monohidrat, talk ve magnezyum stearattır. Kapsül kabuğu jelatin, titanyum dioksit, demir oksit ve arıtılmış su içerir.

12 KLİNİK FARMAKOLOJİ

12.1 Eylem Mekanizması

Miltefosin bir anti-leishmania ajanıdır. [bkz. Klinik Farmakoloji (12.4)].

12.3 Farmakokinetik

28 gün boyunca IMPAVIDO ile tedavi edilen visceral ve kutanöz leishmaniasis hastalarında miltefosinin farmakokinetik parametreleri Tablo 5'te listelenmiştir. Miltefosinin uzun yarılanma ömrü (> 6 gün) nedeniyle, dip plazma konsantrasyonları kararlı bir duruma ulaşmamış gibi görünmektedir. tedavinin sonunda (yani, 28. Gün).

Tablo 5: Visceral ve Kutanöz Leishmaniasisli Erişkin Hastalara Oral Kapsül Uygulamasının Ardından Miltefosin için Ortalama (%CV) Farmakokinetik Parametreler

	Doz	Cmaksimum (µg/mL)	Tmaksimum ^d (saat)	AUC _{eau} ^e (µg·hr/mL)	t _{1/2,α} ^f (gün)	t _{1/2,β} ^g (gün)
iç organ leishmaniasis (23. Gün)	50 mg BID (4 hafta) ^a	66.2 (28.5)	7(2-12)	636 (26,7)	6.4 (31.1)	
	50 mg BID (1 hafta)/ 50 mg TID (3 hafta) ^b	75.9 (17.6)	4 (2-8)	486 (18.1)	8.5 (28.9)	
cilt leishmaniasis ^c (27. Gün)	50 mg TID (4 hafta)	37,3 (22) ^f		295 (22) ^f	6.8 (5.8) ^{g,h}	30.7 (18.3) ^{g,h}

a: Ergen (≥12 yaş)/Yetişkinler, kg başına ortalama doz 3,1 mg/kg/gün idi b:

Adolesan (≥12 yaş)/Yetişkinler, kg başına ortalama doz 3,6 mg/kg/gün idi c:

Yetişkinler, ortalama doz kg başına 1.8 mg/kg/gün idi

d: medyan (aralık)

e: EAA_{0-12h}BID için, AUC_{0-8h}TID için

f: t_{1/2,α} = dağıtım fazı yarı ömrü; t_{1/2,β}= terminal eliminasyon fazı yarı ömrü g: Bir popülasyon PK modeline dayalı tahminler

h: ortalama (% standart hata)

absorpsiyon

Miltefosinin mutlak biyoyararlanımı belirlenmemiştir. Visceral leishmaniasisli hastalarda, IMPAVIDO kapsüllerinin oral uygulamasını takiben maksimum miltefosin konsantrasyonlarına birçok hastada bir sonraki dozdan hemen önce ulaşılmıştır, bu da miltefosin emiliminin doz aralığı boyunca devam edebileceğini gösterir.

Dağıtım

Miltefosinin dağılımı insanlarda çalışılmamıştır. Bir ultrasantrifüj yöntemiyle değerlendirilen miltefosinin insan plazma proteinine bağlanması, 0.1 ila 10 µg/mL ilaç konsantrasyonu aralığında %98 olmuştur. Sıçanlarda, radyoaktivite [¹⁴C] miltefosin, böbrek, karaciğer ve dalakta en yüksek radyoaktivite alımı ile hem tek hem de tekrarlanan oral uygulamadan sonra geniş çapta dağılır. Süte plasenta transferi ve atılımı araştırılmamıştır.

Metabolizma ve Boşaltım

Numara *laboratuvar ortamında* 15 farklı insan sitokrom P450 enzimi (1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5, 3A7 ve 4A1) tarafından oksidatif metabolizma gözlemlendi.

İnsan hepatositlerinde, miltefosin molekülünün fosfolipaz D benzeri bölünmesiyle kolinin salınmasıyla sonuçlanan yavaş bir metabolik bozulma gösterilebilir. Miltefosinin yağ alkolü içeren parçası, palmitik aside oksitlendikten sonra yağ asitlerinin metabolizmasına girebilir. Bu oksidasyon, yağlı aldehit dehidrojenaz aktivitesinde genetik bir kusurun neden olduğu Sjögren-Larsson sendromu olan hastalarda bloke edilir. IMPAVIDO, Sjögren-Larsson-Sendromu olan hastalarda kontrendikedir. [bkz. *Kontrendikasyonlar (4.2)*].

Yaklaşık 40 µg/mL miltefosine kadar incelenen sitokrom P450 enzimlerinin zamana veya metabolizmaya bağlı inhibisyonuna dair çok az kanıt vardı veya hiç yoktu.

Miltefosinin oral uygulaması, sıçanlarda eritromisinin demetilasyon aktivitesi ile test edilen hepatik CYP3A içeriğini belirgin şekilde indüklemedi.

Viseral leishmaniasis hastalarında, uygulanan dozun <%0,2'si idrarla atılmıştır.

12.4 Mikrobiyoloji

Hareket mekanizması

Miltefosinin spesifik etki şekli *Leishmania* türü bilinmiyor. Miltefosinin etki mekanizmasının, membran lipidleri, sitokrom c oksidazın inhibisyonu (mitokondriyal fonksiyon) ve apoptoz benzeri hücre ölümü dahil olmak üzere lipidler (fosfolipidler ve steroller) ile etkileşimi içermesi muhtemeldir.

Aktivite *Laboratuvar ortamında* ve canlı

Miltefosin anti-leishmanial aktiviteye sahiptir *laboratuvar ortamında* ve klinik enfeksiyonlarda [bkz. *Klinik Çalışmalar (14)*]. Farklı hassasiyet *Leishmania* türlerinin yanı sıra farklı suşlar *Leishmania* türleri miltefosine farklı coğrafik bölgelerde farklılık gösterebilir.

İlaç direnci

Laboratuvar ortamında çalışmalar miltefosine direnç geliştirme potansiyeli olduğunu göstermektedir. bazı suşları *L. braziliensis* miltefosine karşı intrinsik direnç ile tespit edilmiştir. Bununla birlikte, bu gözlemlerin klinik önemi bilinmemektedir.

İlaç direnci, içinde miltefosin birikimindeki bir azalmaya bağlı olabilir. *Leishmania* ABC taşıyıcı P-glikoproteininin aşırı ekspresyonunun aracılık ettiği ilaç akışındaki bir artışa ve/veya miltefosin taşıyıcısından ve onun beta alt birimi. Bir çalışmada nükseden bir hastadan alınan izolatlarda taşıyıcı gende mutasyon rapor edilmiştir. Ancak, bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

13 KLİNİK OLMAYAN TOKSİKOLOJİ

13.1 Karsinojenez, Mutajenez, Doğurganlığın Bozulması

Mutajenite/Karsinojenisite: Miltefosin, AMES-Salmonella testinde, DNA amplifikasyon testinde, kromozomal sapma testinde negatif olarak test edildi *laboratuvar ortamında*, UDS testi *in vivo/in vitro* ve oral fare mikronükleus testi *canlıda*. V 79 memeli hücresi HPRT gen mutasyon testi, doza bağımlı olmaksızın mutant frekansında bir artış gösterdi. Tüm mutajenite testi sonuçları göz önüne alındığında, V 79 HPRT testindeki tek pozitif bulgunun, insanlar için mutajenik bir risk açısından toksikolojik önemi olmadığı kabul edilir.

Karsinojenisite çalışmaları yapılmamıştır. 52 haftalık bir oral sıçan toksisite çalışmasında, günlük olarak uygulanan 30 erkek sıçandan 3'ünde testiküler Leydig hücre adenomu gözlenmiştir. 21,5 mg/kg/gün miltefosin (BSA karşılaştırmasına göre MRHD'nin 1.0 katı). Miltefosinin insanlarda kanserojen potansiyeli bilinmemektedir.

Erkek sıçanlarda yapılan bir Segment I doğurganlık çalışmasında, sıçanlarda $\geq 8,25$ mg/kg'lık günlük oral dozları (BSA karşılaştırmasına göre MRHD'nin 0,4 katı) takiben testis atrofi, canlı sperm sayısında azalma ve doğurganlıkta bozulma gözlenmiştir. Bu bulgular, test edilen en yüksek doz olan 21,5 mg/kg/gün (BSA karşılaştırmasına göre MRHD'nin 1,0 katı) dışında, etkilerin tamamen geri döndürülemez olmadığı 10 haftalık bir iyileşme süresi içinde tersine çevrilebilirdi.

Sıçanlarda yapılan bir dişi doğurganlık çalışmasında, yüksek doz 21.5 mg/kg (BSA karşılaştırmasına göre MRHD'nin 1.0 katı) ile östrus veya diestrus fazlarında östrus döngüsü durması meydana geldi. 6.81 ve 21.5 mg/kg dozlarında (BSA karşılaştırmasına göre sırasıyla MRHD'nin 0.3 ve 1.0 katı) artan sayıda embriyonik ve fetal rezorpsiyon ve ölü fetüs gözlemlendi. Köpeklerde yapılan 52 haftalık bir toksikoloji çalışmasında, ≥ 1 mg/kg/gün dozlarda yumurtalıklarda artan sayıda atretik folikül ve anestrus veya diestrus ile uyumlu morfolojiye sahip uterus, vajina ve meme bezinde döngü durması gözlenmiştir (BSA karşılaştırmasına göre MRHD'nin 0,2 katı). Köpeklerdeki etkiler, 6 haftalık bir iyileşme döneminden sonra tamamen tersine çevrilebilirdi.

13.2 Hayvan Toksikolojisi ve/veya Farmakolojisi

Miltefosin ile toksikolojik çalışmalar farelerde, sıçanlarda, köpeklerde ve tavşanlarda yapılmıştır. Klinik çalışmalarda gözlenmeyen, ancak klinik maruziyet seviyelerine benzer maruziyet seviyelerinde hayvanlarda görülen ve klinik kullanımla olası ilişkisi olan advers reaksiyonlar aşağıdaki gibidir:

Akut ve kronik toksisite: Miltefosinin sıçanlarda oral yoldan verilmesi, gözleri etkileyen lezyonlar (retina dejenerasyonu) ile ilişkilendirilmiştir. 10 mg/kg/gün dozlarında (BSA karşılaştırmasına göre MRHD'nin 0,5 katı) 8 haftalık tedaviden sonra retina dejenerasyonu gözlemlendi. Juvenil sıçanlar, miltefosin kaynaklı etkilere, özellikle gözler ve

2,15 mg/kg/gün dozlarda (BSA karşılaştırmasına göre MRHD'nin 0,1 katı) retina dejenerasyonu ve $\geq 4,64$ mg/kg/gün dozlarda meydana gelen proksimal tübül epitelinde geri dönüşümlü hasar (dozun 0,2 katı) BSA karşılaştırmasına dayalı MRHD).

14 KLİNİK ÇALIŞMA

14.1 Viseral Leishmaniasis Tedavisi

Hindistan, Bihar'da viseral leishmaniasis tedavisinde IMPAVIDO'nun etkinliğini değerlendirmek için randomize, açık etiketli, aktif kontrollü bir çalışma yürütülmüştür. *L. donovani* epidemiyolojik olarak yaygın olarak bulaşan tür olduğu bilinmektedir. Viseral leishmaniasis ile uyumlu klinik belirti ve semptomları (ateş, splenomegali ve sitopeni) olan ≥ 12 yaşındaki hastalar, aşağıdakilerin varlığı ile doğrulanmıştır: *Leishmania* Dalak veya kemik iliği aspiratlarındaki amastigotlar, 3:1 oranında oral IMPAVIDO veya intravenöz amfoterisin B deoksikolat almak üzere randomize edilmiştir. ≥ 25 kg ağırlığındaki hastalara günde iki kez yemeklerle birlikte bir IMPAVIDO 50 mg kapsül verildi. < 25 kg ağırlığındaki hastalara sabahları günde bir kez yemeklerle birlikte bir IMPAVIDO 50 mg kapsül verildi. Ağırlık 15 ile 67 kg (ortalama ağırlık 38,6 kg) arasında ve VKİ 8,2 ile 24 (ortalama 16,1) arasında değişiyordu. Hiçbir hasta 70 kg'dan ağır değildi. Amfoterisin B, 15 doz için günde 1 mg/kg'da 6 sürekli saat boyunca intravenöz olarak uygulandı. Tedavi süresince hastalar hastaneye kaldırıldı.

Hariç tutma kriterleri arasında trombosit sayısı $< 50 \times 10^9/L$, beyaz hücre sayısı $< 1 \times 10^9/L$, hemoglobin < 6 g/100 mL, AST veya ALT \geq Normal aralığın 3 katı üst limit, bilirubin \geq Normal aralığın 2 katı üst sınırı, serum kreatinin veya BUN normal aralığın üst sınırının $> 1,5$ katı, protrombin süresi kontrolün > 5 saniyesi ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu dahil olmak üzere herhangi bir kompanse edilmemiş veya kontrolsüz durum. Üreme potansiyeli olan kadınların tedavi süresince ve tedaviden sonraki 2 ay boyunca etkili kontrasepsiyon kullanmaları gerekmiştir.

Nihai kür, tedavinin sonundaki ilk kür artı 6 aylık takipte viseral leishmaniasis belirti ve semptomlarının olmaması olarak tanımlandı. Tedavinin sonundaki ilk kür, tekrarlayan dalak veya kemik iliği aspirasyonu ile değerlendirildi. İlk parazitolojik tedavisi olan hastalar 6 ay takip edildi; visseral leishmaniasis'in klinik belirti ve semptomları olmayan hastalar, nihai iyileşmeyi belirlemek için tekrarlayan dalak veya kemik iliği aspirasyonu ile değerlendirilecektir.

İki yüz doksan dokuz (299) hastaya IMPAVIDO ve 99 hastaya amfoterisin B verildi. Her bir koldaki hastaların yaklaşık %70'i daha önce beş değerlikli antimon tedavisini başarısızlığa uğratmıştı. Her tedavi kolundaki hastaların %98'inde ilk kür sağlandı. Tedaviden 6 ay sonra, 88 (%29.5) IMPAVIDO alıcısı ve 12 (%12.1) amfoterisin B alıcısı viseral leishmaniasis'i düşündüren belirti ve semptomlara sahip olmaya devam etti. Bu belirti veya semptomlar 73 hastada alternatif tanıya bağlandı. Geri kalan 27 hasta, tümü IMPAVIDO kolunda, dalak veya kemik iliği aspirasyonu ile değerlendirildi ve 9'u (%3.0) pozitif. *Leishmania* amastigotlar, nüksetmeyi gösterir. IMPAVIDO ve amfoterisin B için nihai kür oranları sırasıyla %94 ve %97 idi.

Tablo 6: Hindistan'da ≥12 Yaşındaki Hastalarda Viseral Leishmaniasis'te IMPAVIDO'nun Etkinliği

	IMPAVIDO N = 299	Amfoterisin B Deoksikolat N = 99
Terapinin sonu		
İlk Kür	293 (%98)	97 (%98)
tedaviden 6 ay sonra		
Nihai Kür*	282 (%94)	96 (%97)
Tedavi Başarısızlığı	9 (%3)	0 (0)
Değerlendirilemez	8 (%3)	3 (%3)

* Nihai kürelemedeki fark (IV Amfoterisin B - IMPAVIDO) için %95 kesin güven aralığı (-%3.0, %6.8)'dir.

14.2 Kutanöz Leishmaniasis Tedavisi

Kolombiya'da plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. *L. panamensis* ve *L. braziliensis* epidemiyolojik olarak yaygın enfeksiyon olarak bilinmektedir. *Leishmani* türler ve Guatemala'da neredeyse *L. braziliensis* epidemiyolojik olarak yaygın olarak enfekte eden türler olduğu bilinmektedir. Çalışmaya, mukozal tutulumu olmayan, parazitolojik olarak doğrulanmış, en az bir deri ülseri ile başvuran, yeni tanı almış veya nükseden kutanöz leishmaniasis'i olan 12 yaşından büyük erkek ve kadın hastalar dahil edilmiştir. 2. Hariç tutma kriterleri AST veya ALT idi ≥ Normal aralığın 2 katı üst limit, bilirubin ≥ Normal aralığın üst sınırının 1,5 katı ve normal aralığın üst sınırının >1,5 katı serum kreatinin veya BUN. Üreme potansiyeli olan kadınların tedavi süresince ve tedaviden sonraki 2 ay boyunca etkili kontrasepsiyon kullanmaları gerekmiştir.

Hastalar, 2: 1'lik bir dağılımda IMPAVIDO veya plasebo alacak şekilde randomize edildi. 45 kg'ın altındaki hastalara günde iki kez IMPAVIDO 50 mg kapsül, 45 kg'ın üzerindeki hastalara günde üç kez IMPAVIDO 50 mg kapsül verildi. Hiçbir hasta 84 kg'dan ağır değildi. Kesin kür, tedavinin bitiminden 2 hafta sonra belirgin (tüm lezyonların tam epitelizeasyonu) veya kısmi kür (eksik epitelizeasyon, lezyonlarda >%50 genişleme yok, yeni lezyonların görünmemesi ve yapılsa negatif parazitoloji) olarak tanımlandı ve tamamlandı Tedavinin bitiminden 6 ay sonra tüm ülserlerin epitelizeasyonu. IMPAVIDO için kesin kür oranı, plasebo için kür oranından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

Tablo 7: Kolombiya ve Guatemala'da Kutanöz Leishmaniasis Tedavisinde Plaseboya Göre IMPAVIDO'nun Etkinliği

	IMPAVIDO	plasebo
Kesin Tedavi*	59/89 (%66)	13/44 (%30)
Kolombiya	40/49 (%82)	24 Eylül (%38)
Guatemala	19/40 (%48)	4/20 (%20)

* Gruplar arasındaki fark (%95 GA) %36,8 (%20,1, %53,4) ve P değeri <0,0001'dir.

IMPAVIDO ile ilgili ek bir çalışma, sırasıyla Brezilya'nın iki bölgesi olan Bahia ve Manaus'ta yürütülmüştür. *L. braziliensis* ve *L. adamanensis* epidemiyolojik olarak yaygın bulaşıcı patojenlerdir. 12-65 yaşları arasındaki ergen/yetişkin hastalar 28 gün boyunca ağızdan IMPAVIDO almıştır. IMPAVIDO hedef dozu 2.5 mg/kg/gün idi: 15-29 kg ağırlığındaki hastalar günde bir kez 50 mg, 30-45 kg ağırlığındaki hastalar günde iki kez 50 mg ve > 46 kg ağırlığındaki hastalar günde üç kez 50 mg aldı. Etkinlik kriterleri, ilk tedavi (tedavinin bitiminden 2 ay sonra ülserin tamamen yeniden epitelizasyonu) ve ardından kesin iyileşme (tedavinin bitiminden 6 ay sonra tamamen yeniden epitelizasyon) idi. ≥12 yaşındaki hastalarda kesin kür oranı Manaus, Brezilya için 27/40 (%67,5) ve Bahia, Brezilya için 34/40 (%85) idi.

14.3 Mukozal Leishmaniasis Tedavisi

Mukozal leishmaniasis tedavisinde IMPAVIDO kapsüllerinin etkinliğini değerlendirmek için tek kollu bir çalışma yapılmıştır. Çalışma Bolivya'da yapıldı. *L. braziliensis* epidemiyolojik olarak en yaygın türdür.

Yetmiş dokuz (79) hasta ≥18 yaşında kutanöz leishmaniasis skar artı lezyon materyalinden gözlemlenen veya kültürlen parazitler veya pozitif bir deri testi olan ve klinik olarak anlamlı eşlik eden hiçbir hastalığı olan ve 28 gün boyunca 2.5 mg/kg/gün hedef dozda miltefosin almıştır. Tedavinin bitiminden 12 ay sonra, hastaların 49'unda (%62) ilgili mukozal bölgelerdeki ödem, eritem, infiltrasyon ve erozyon tamamen düzeldi.

16 SAĞLANMA ŞEKLİ/DEPOLAMA VE TAŞIMA

Her IMPAVIDO kapsülü, opak, kırmızı, sert jelatin kapsül içinde 50 mg miltefosin içerir. IMPAVIDO kapsülleri, katlanmış bir soyma/geçirmeli blister kartta sağlanır. Her bir blister kartta 14 kapsül bulunur. Her kartonda iki blister kart (NDC 61744-050-01) bulunur.

20-25'te saklayın (68-77°F); 15-30'a kadar izin verilen geziler (59 – 86°F). [Bkz. USP Kontrollü Oda Sıcaklığı]. Nemden koruyun.

Yalnızca orijinal kartonda dağıtın.

17 HASTA DANIŞMANLIK BİLGİLERİ

FDA onaylı İlaç Kılavuzuna bakın

17.1 Dozlama Talimatları

- IMPAVIDO, gastrointestinal yan etkileri iyileştirmek için yiyeceklerle birlikte uygulanır.
- Hastaya kapsülü bütün olarak yutmasını, çiğnememesini veya parçalamamasını söyleyin. Hastaya terapinin tamamını tamamlamasını söyleyin.
- Hastayı karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishalin IMPAVIDO tedavisinin yaygın yan etkileri olduğu konusunda bilgilendirin ve hastayı, bu gastrointestinal yan etkiler şiddetli veya kalıcı ise sağlık hizmeti sağlayıcısını bilgilendirmesi konusunda bilgilendirin. Hastaya talimat verin

dehidrasyonu ve dolayısıyla böbrek hasarı riskini önlemek için yeterli sıvı tüketmek.

17.2 Üreme Potansiyeli Olan Dişiler ve Erkekler

- Üreme potansiyeli olan kadınlara IMPAVIDO tedavisi sırasında ve tedavi sona erdikten sonra 5 ay boyunca etkili kontrasepsiyon kullanmalarını tavsiye edin.*[bkz. Kutulu Uyarı ve Belirli Popülasyonlarda Kullanım (8.1, 8.8)].*
- Oral kontraseptif kullanan kadınlara, kusma ve/veya ishal meydana gelirse, IMPAVIDO tedavisi sırasında ek hormonal olmayan veya alternatif etkili doğum kontrol yöntem(ler)i kullanmalarını tavsiye edin.*[bkz. Uyarılar ve Önlemler (5.7) ve Belirli Popülasyonlarda Kullanım (8.8)].*
- Emziren annelere IMPAVIDO tedavisi sırasında ve tedavi tamamlandıktan sonra 5 ay boyunca emzirmemelerini tavsiye edin *[bkz. Belirli Popülasyonlarda Kullanım (8.3)].*
- Kadın ve erkeklere IMPAVIDO'nun erkek sıçanlarda kısırlığa, dişi sıçanlarda doğurganlığa zarar verdiğine ve dişi köpeklerde yumurtalık foliküllerinde atreziye neden olduğu konusunda tavsiyelerde bulunun. Hastalara, insanlarda doğurganlığın bozulması potansiyelinin yeterince değerlendirilmediğini tavsiye edin.*[bkz. Uyarılar ve Önlemler (5.2) ve Belirli Popülasyonlarda Kullanım (8.8)].*

Tarafından dağıtıldı:

Paladin Therapeutics Inc.
Corporation Güven Merkezi
1209 Orange Street
Wilmington, DE 19801

Amerika Birleşik Devletleri

İlaç Rehberi
IMPAVIDO® (Im-PA-vee-do)
(miltefosin)
Kapsüller

IMPAVIDO'yu almadan önce bu İlaç Kılavuzunu okuyun. Bu bilgi, sağlık hizmeti sağlayıcınızla tıbbi durumunuz veya tedaviniz hakkında konuşmanın yerini almaz.

IMPAVIDO hakkında bilmem gereken en önemli bilgi nedir? IMPAVIDO hamilelik için ciddi risklere neden olabilir:

- Hamileyseniz IMPAVIDO almayınız. Hamilelik sırasında IMPAVIDO alırsanız, bebeğiniz ölüm veya ciddi doğum kusurları riski altındadır.
- Hamile kalabilecek kadınlar, IMPAVIDO tedavisi sırasında ve IMPAVIDO tedavisini bıraktıktan sonra 5 ay boyunca etkili doğum kontrolü (doğum kontrolü) kullanmalıdır. Hangi doğum kontrol yönteminin sizin için uygun olduğunu sağlık uzmanınızla görüşün
- IMPAVIDO kullanırken hamile kalırsanız, hemen sağlık uzmanınıza bildirin. IMPAVIDO Gebelik Kaydı'na katılma konusunda sağlık uzmanınızla görüşün. Bu, IMPAVIDO'nun hamileliği ve bebekleri nasıl etkilediğini öğrenmek için yapılmış bir çalışmadır. xxxxxx'i arayarak bu kayıt defterine kaydolabilirsiniz.

IMPAVIDO nedir?

IMPAVIDO, belirli leishmaniasis türlerini tedavi etmek için kullanılan reçeteli bir ilaçtır:

- visseral leishmaniasis (iç organlarınızı etkileyen)
- kutanöz leishmaniasis (cildinizi etkileyen)
- mukozal leishmaniasis (burnu, ağzı ve boğazı etkileyen)

IMPAVIDO'nun 12 yaşın altındaki çocuklarda güvenli ve etkili olup olmadığı bilinmemektedir.

IMPAVIDO'yu kimler almamalıdır? IMPAVIDO'yu aşağıdaki durumlarda KULLANMAYINIZ

- hamile
- Sjögren-Larsson-Sendromu var
- Miltefosine veya IMPAVIDO'nun herhangi bir bileşenine alerjiniz var. IMPAVIDO'daki bileşenlerin bir listesi için bu broşürün sonuna bakın.
- hamile kalabilen ve hamilelik testi yaptırmamış bir kadındır. Hamile kalabilecek kadınlar, IMPAVIDO almadan önce idrar veya kanda gebelik testi yaptırmalıdır.
- Hamile kalabilen bir kadınsanız ve IMPAVIDO tedavisi sırasında ve tedaviden sonraki 5 ay boyunca etkili doğum kontrolünü kullanmak istemiyorsunuz

IMPAVIDO'yu almadan önce, aşağıdakiler dahil tüm tıbbi durumlarınız hakkında sağlık uzmanınıza bilgi verin:

- böbrek veya karaciğer sorunları var. Sağlık uzmanınız, IMPAVIDO ile tedavinize başlamadan önce, tedaviniz sırasında ve sonrasında böbreklerinizi ve karaciğerinizi kontrol etmek için kan testleri yapmalıdır.
- hamileyseniz veya hamile kalmayı planlıyorsanız. IMPAVIDO, doğmamış bebeğinize zarar verebilir.
- emziriyorsanız veya emzirmeyi planlıyorsanız. IMPAVIDO'nun anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. IMPAVIDO kullanıyorsanız, bebeğinizi beslemenin en iyi yolu hakkında sağlık uzmanınızla konuşun. IMPAVIDO kullanırken ve IMPAVIDO almayı bıraktıktan sonraki 5 ay boyunca emzirmekten kaçınmalısınız.

Reçeteli ve reçetesiz satılan ilaçlar, vitaminler ve bitkisel takviyeler de dahil olmak üzere aldığınız tüm ilaçlar hakkında sağlık uzmanınıza bilgi verin.

IMPAVIDO'yu nasıl almalıyım?

- IMPAVIDO'yu tam olarak sağlık uzmanınızın size söylediği şekilde alınız.
- 28 günlük tam IMPAVIDO tedavinizi tamamlayın.
- IMPAVIDO kapsüllerini bütün olarak alın. IMPAVIDO'yu yutmadan önce kırmayın, ezmeyin, çözmeyin veya çiğnemeyin.
- Mide problemlerini azaltmaya yardımcı olması için IMPAVIDO'yu yiyeceklerle birlikte alınız.

IMPAVIDO'nun olası yan etkileri nelerdir? IMPAVIDO,

aşağıdakiler dahil ciddi yan etkilere neden olabilir:

"IMPAVIDO hakkında bilmem gereken en önemli bilgi nedir?" bölümüne bakın.

- **Erkek ve dişi sıçanlarda doğurganlık sorunları ve dişi köpeklerde anormal adet döngüsü.** IMPAVIDO'nun erkeklerde veya kadınlarda doğurganlık sorunlarına neden olup olmadığı bilinmemektedir.
- **Testis ağrısı ve yok veya azalmış boşalma**
- **Böbrek ve karaciğer sorunları**
- **Mide sorunları.** IMPAVIDO kusma, ishal ve dehidrasyona neden olabilir. Şiddetli kusma ve geçmeyen ishaliniz varsa hemen sağlık uzmanınızı arayın. Kusma ve ishal sırasında dehidrasyonu önlemeye yardımcı olması için bol su içinin.
- **Oral kontraseptif hapların azaltılmış etkinliği.** Kusma ve ishal, doğum kontrol haplarınızın hamileliği önlemede daha az etkili olmasına neden olabilir. Kusma ve ishaliniz bitene kadar sperm öldürücülü erkek prezervatifleri gibi ekstra bir doğum kontrol yöntemi kullanın.
- **Trombositlerde azalma**(kanın pıhtılaşmasına yardımcı olan kan hücreleridir).

- **Ciddi Cilt Sorunları.**IMPAVIDO, Stevens-Johnson Sendromu adı verilen ciddi bir cilt sorununa neden olabilir. IMPAVIDO kullanırken kabarcıklı bir deri döküntüsü geliştirirseniz, IMPAVIDO'yu hemen almayı bırakın ve sağlık uzmanınıza arayın.

IMPAVIDO'nun en yaygın yan etkileri şunlardır:mide bulantısı, kusma ve ishal. Diğer yan etkiler arasında karın ağrısı, iştah azalması, baş dönmesi, baş ağrısı, uyku hali, cilt kaşıntısı ve karaciğer veya böbrek testlerinde anormallikler bulunur.

Sizi rahatsız eden veya geçmeyen herhangi bir yan etkiniz varsa sağlık uzmanınıza söyleyiniz. Bunlar, IMPAVIDO'nun tüm olası yan etkileri değildir. Daha fazla bilgi için sağlık uzmanınıza danışın.

Yan etkileri 1-800-FDA-1088'de FDA'ya bildirebilirsiniz.

IMPAVIDO'yu nasıl saklamalıyım?

- IMPAVIDO'yu 68°F ila 77°F (20°C ila 25°C) arasındaki oda sıcaklığında saklayın.
- IMPAVIDO'yu nemden koruyun.

IMPAVIDO'yu ve tüm ilaçları çocukların erişemeyeceği bir yerde saklayın.

IMPAVIDO'nun güvenli ve etkin kullanımı hakkında genel bilgiler.

İlaçlar bazen bu İlaç Kılavuzunda listelenen amaçlar dışında reçete edilir. IMPAVIDO'yu reçete edilmediği bir durum için kullanmayın. Bu İlaç Rehberi, IMPAVIDO ile ilgili en önemli bilgileri özetlemektedir. Daha fazla bilgi isterseniz, sağlık uzmanınızla veya eczacınızla konuşun. Sağlık profesyonelleri için yazılmış olan IMPAVIDO hakkında bilgi almak için doktorunuza veya eczacınıza danışabilirsiniz.

Sizinle aynı semptomlara sahip olsalar bile, IMPAVIDO'yu başkalarına vermeyin.

Sahip olmak. Daha fazla bilgi için www.TRADENAME.com adresine gidin veya www.dailymed.nlm.nih.gov veya 1-XXX-XXX- numaralı telefonu arayın
XXX

IMPAVIDO'nun bileşenleri nelerdir? Aktif

madde:miltefosin

Aktif olmayan bileşenler:kolloidal silikon dioksit, mikrokristal selüloz, laktoz monohidrat, talk ve magnezyum stearat. Kapsül kabuğu jelatin, titanyum dioksit, demir oksit ve artırılmış su içerir.

Dağıtıcı: Paladin Therapeutics, Inc.

Bu İlaç Rehberi, ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır.

Yayınlandığı: Ay Yıl