TITLE - MILTEFOSINE / IMPAVIDO MEDICATION PATIENT INFORMATION IN FRENCH

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com

911GlobalMeds.com
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.

Source : USFDA

POINTS FORTS DES RENSEIGNEMENTS PRESCRITS Ces points forts n'incluent pas toutes les informations nécessaires pour utiliser IMPAVIDO de manière sûre et efficace. Voir les informations de prescription complètes pour IMPAVIDO.

Capsules d'IMPAVIDO (miltéfosine), à usage oral
Approbation américaine initiale : 2014

AVERTISSEMENT : TOXICITÉ EMBRYO-FŒTALE ***Voir les informations de prescription complètes pour l'avertissement encadré complet.***

IMPAVIDO peut nuire au fœtus. La mort fœtale et la tératogénicité sont survenues chez des animaux ayant reçu de la miltéfosine à des doses inférieures à la dose humaine recommandée. Ne pas administrer IMPAVIDO aux femmes enceintes. Obtenir un test de grossesse sérique ou urinaire chez les femmes en âge de procréer avant de prescrire IMPAVIDO.
Conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 5 mois après le traitement (4.1, 5.1, 8.1, 8.8, 13.1).

INDICATIONS ET USAGE

IMPAVIDO est un médicament antileishmanien indiqué chez l'adulte et l'adolescent ≥12 ans pesant≥30 kg (66 lb) pour le traitement de :

- La leishmaniose viscérale due à*Leishmania donovani*(1).
- Leishmaniose cutanée due à*Leishmania braziliensis, Leishmania guyanensis*,et*Leishmania panamensis*(1).
- Leishmaniose muqueuse due à*Leishmania braziliensis*(1). **Limites d'utilisation**: *Leishmanie*les espèces évaluées dans les essais cliniques étaient basées sur des données épidémiologiques. Il peut y avoir une variation géographique dans la réponse d'un même*Leishmanie*espèce à IMPAVIDO (1, 14). L'efficacité d'IMPAVIDO dans le traitement d'autres*Leishmanie*l'espèce n'a pas été évaluée.

DOSAGE ET ADMINISTRATION

Administrer avec de la nourriture pour améliorer les effets indésirables gastro-intestinaux.

- 30 à 44 kg : une gélule à 50 mg deux fois par jour pendant 28 jours consécutifs (2).
- 45 kg ou plus : une gélule de 50 mg trois fois par jour pendant 28 jours consécutifs (2).

FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS

Chaque gélule d'IMPAVIDO à usage oral contient 50 mg de miltéfosine (3).

CONTRE-INDICATIONS

- Grossesse (4.1, 8.1, 8.8, 13.1).
- Syndrome de Sjögren-Larsson (4.2, 12.3).
- Hypersensibilité à la miltéfosine ou à l'un de ses excipients (4.3).

AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS

- Toxicité embryo-fœtale. Ne pas utiliser chez les femmes enceintes. Obtenir un test de grossesse urinaire ou sérique avant le début du traitement. Conseiller l'utilisation d'une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer (avertissement encadré, 5.1, 8.1, 8.8, 13.1).
- Effets sur la reproduction. La miltéfosine a provoqué une atrophie testiculaire et une altération de la fertilité chez les rats mâles et une altération de la fertilité chez les rats femelles. Avisez des patients de toxicités reproductrices dans les études d'animal et que les effets potentiels sur la fertilité humaine n'ont pas été en juste proportion évalués (13.1).
- Effets rénaux. Surveillez la créatinine sérique pendant le traitement et pendant 4 semaines après la fin du traitement (5.3, 6.1).
- Effets hépatiques. Surveillez les transaminases et la bilirubine pendant le traitement (5.4, 6.1).
- Effets gastro-intestinaux. Encourager la consommation de liquide (5.5).
- Thrombocytopénie. Surveiller la numération plaquettaire pendant le traitement de la leishmaniose viscérale (5.6, 6.1).
- Absorption des contraceptifs oraux. Conseillez l'utilisation de la méthode alternative de contraception si le vomissement et/ou la diarrhée se produisent (5.7).
- Syndrome de Stevens Johnson. Arrêtez IMPAVIDO (5.8).

EFFETS INDÉSIRABLES

- Les réactions défavorables se produisant dans ≥2 % de patients incluent la nausée, le vomissement, la diarrhée, le mal de tête, l'appétit diminué, le vertige, la douleur abdominale, le prurit, la somnolence, les transaminases élevées et la créatinine élevée (6.1).

Pour signaler des RÉACTIONS INDÉSIRABLES SUSPECTÉES, contactez Paladin Therapeutics Inc. au 1-888-550-6060 ou la FDA au 1-800-FDA-1088 ou www.fda.gov/medwatch

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- IMPAVIDO n'a pas inhibé les enzymes du cytochrome P450 humain in vitro.
- IMPAVIDO n'a pas induit d'activité du cytochrome 3A chez le rat (7, 12,3).

UTILISATION DANS DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES

- Grossesse : IMPAVIDO ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Obtenir un test de grossesse urinaire ou sérique chez les femmes en âge de procréer avant de prescrire (4.1, 5.1, 8.1, 8.8, 13.1).
- Mères infirmières : Cesser le médicament ou l'allaitement en fonction de l'importance du médicament pour la mère. Évitez d'allaiter pendant 5 mois après la thérapie IMPAVIDO (8.3).
- Femmes et hommes en âge de procréer : Conseiller aux femmes d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 5 mois après le traitement. Avisez des patients de toxicités reproductrices dans les animaux et que le potentiel pour la fertilité diminuée dans les humains n'a pas été en juste proportion évalué (5.1, 5.2, 8.8).

Voir 17 pour les RENSEIGNEMENTS D'ASSISTANCE PATIENTS et le Guide de Médication.

RENSEIGNEMENTS PRESCRITS COMPLETS : CONTENU*

AVERTISSEMENT : TOXICITÉ EMBRYO-FŒTALE
1 INDICATIONS ET USAGE
2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION
3 FORMES POSOLOGIQUES ET FORCES
4 CONTRE-INDICATIONS
4.1 Grossesse
4.2 Syndrome de Sjögren-Larsson
4.3 Hypersensibilité
5 AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS
5.1 Toxicité embryo-fœtale
5.2 Effets sur la reproduction
5.3 Effets rénaux
5.4 Effets hépatiques
5.5 Effets gastro-intestinaux
5.6 Thrombocytopénie
5.7 Absorption des contraceptifs oraux
5.8 Syndrome de Stevens
6 Johnson **EFFETS INDÉSIRABLES**
6.1 Expérience des essais cliniques
6.2 Expérience post-commercialisation
7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
8 UTILISATION DANS DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES
8.1 Grossesse
8.3 Mères allaitantes
8.4 Utilisation pédiatrique
8.5 Utilisation gériatrique
8.6 Insuffisance rénale
8.7 Insuffisance hépatique
8.8 Femelles et mâles ayant un potentiel reproducteur
dix SURDOSAGE
11 LA DESCRIPTION
12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE
12.1 Mécanisme d'action
12.3 Pharmacocinétique
12.4 Microbiologie
13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE
13.1 Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité
13.2 Toxicologie animale et/ou pharmacologie
14 ETUDES CLINIQUES
14.1 Traitement de la leishmaniose viscérale
14.2 Traitement de la leishmaniose cutanée
14.3 Traitement de la leishmaniose muqueuse
16 COMMENT FOURNI/STOCKAGE ET MANIPULATION
17 INFORMATIONS DE CONSEIL AUX PATIENTS
17.1 Instructions de dosage
17.2 Femelles et mâles ayant un potentiel reproducteur

* Les sections ou sous-sections omises des informations de prescription complètes ne sont pas répertoriées.

RENSEIGNEMENTS COMPLETS SUR LA PRESCRIPTION

AVERTISSEMENT : TOXICITÉ EMBRYO-FŒTALE

IMPAVIDO peut nuire au fœtus. La mort fœtale et la tératogénicité sont survenues chez des animaux ayant reçu de la miltéfosine à des doses inférieures à la dose humaine recommandée. Ne pas administrer IMPAVIDO aux femmes enceintes. Obtenir un test de grossesse sérique ou urinaire chez les femmes en âge de procréer avant de prescrire IMPAVIDO. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par IMPAVIDO et pendant 5 mois après le traitement*[voir Contre-indications (4.1), Avertissements et précautions (5.1), Utilisation dans des populations spécifiques (8.1, 8.8) et Toxicologie non clinique (13.1)]*.

1 INDICATIONS ET USAGE

Les gélules d'IMPAVIDO (miltéfosine) sont indiquées chez l'adulte et l'adolescent≥12 ans pesant ≥ 30 kg pour le traitement de :

- La leishmaniose viscérale causée par*Leishmania donovani [voit des Essais Cliniques (14.1)]*.
- La leishmaniose cutanée causée par*Leishmania braziliensis*,*Leishmania guyanensis*, et *Leishmania panamensis [voir Essais Cliniques (14.2)]*.
- Leishmaniose muqueuse causée par*Leishmania braziliensis [voir Essais Cliniques (14.3)]*.

Limites d'utilisation :

- *Leishmanie*les espèces étudiées dans les essais cliniques évaluant IMPAVIDO étaient basées sur des données épidémiologiques*[voir Essais cliniques (14.1, 14.2)]*.
- Il peut y avoir une variation géographique de la réponse clinique d'un même*Leishmanie*espèces à IMPAVIDO*[voir Essais cliniques (14.1, 14.2)]*.
- L'efficacité d'IMPAVIDO dans le traitement d'autres*Leishmanie*l'espèce n'a pas été évaluée.

2 DOSAGE ET ADMINISTRATION

La durée du traitement est de 28 jours consécutifs. Administrer avec de la nourriture pour améliorer les effets indésirables gastro-intestinaux.

Tableau 1 : Posologie de la miltéfosine

Masse	Dosage et administration
30 kg à 44 kg	Une gélule de 50 mg deux fois par jour avec de la nourriture (petit-déjeuner et dîner)
45 kg ou plus	Une gélule de 50 mg trois fois par jour avec de la nourriture (petit-déjeuner, déjeuner et dîner)

3 FORMES POSOLOGIQUES ET FORCES

Les gélules orales d'IMPAVIDO® (miltefosine) sont des gélules de gélatine dure, rouges et opaques, portant l'inscription « PLB » sur le corps de la gélule et « MILT 50 » sur la coiffe à l'aide d'une encre blanche. Chaque gélule contient 50 mg de miltéfosine*[voir Description (11), Fourniture/Stockage et Manipulation (16)]*.

4 CONTRE-INDICATIONS

4.1 Grossesse

IMPAVIDO peut nuire au fœtus. IMPAVIDO est contre-indiqué chez la femme enceinte. Obtenir un test de grossesse urinaire ou sérique avant de prescrire IMPAVIDO*[voir l'avertissement encadré et l'utilisation dans des populations spécifiques (8.1)]*.

4.2 Syndrome de Sjögren-Larsson

IMPAVIDO est contre-indiqué chez les patients atteints du syndrome de Sjögren-Larsson*[voir Pharmacologie clinique (12.3)]*.

4.3 Hypersensibilité

IMPAVIDO est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à la miltéfosine ou à l'un des excipients d'IMPAVIDO.

5 AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS

5.1 Toxicité embryo-fœtale

La miltéfosine peut nuire au fœtus. Une toxicité embryo-fœtale, y compris la mort et une tératogénicité, a été observée chez des animaux ayant reçu de la miltéfosine avant l'accouplement, au début de la grossesse et pendant l'organogenèse à des doses inférieures à la dose humaine maximale recommandée (MRHD). Ne pas utiliser IMPAVIDO chez la femme enceinte. Obtenir un test de grossesse urinaire ou sérique avant de prescrire IMPAVIDO aux femmes en âge de procréer. Conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par IMPAVIDO et pendant 5 mois après la fin du traitement*[voir l'avertissement encadré, les contre-indications (4.1) et l'utilisation dans des populations spécifiques (8.1, 8.8)]*.

5.2 Effets sur la reproduction

Femelles
La miltéfosine a provoqué une altération de la fertilité chez le rat et une atrésie folliculaire réversible et un diestrus chez le chien à des doses d'environ 1,0 et 0,2 fois respectivement la MRHD sur la base de comparaisons de surface corporelle*[voir Toxicologie non clinique (13.1)]*. Les effets sur la fertilité féminine humaine n'ont pas été formellement étudiés.

Mâles

La miltéfosine a provoqué une réduction du nombre de spermatozoïdes viables et une altération de la fertilité chez le rat à des doses d'environ 0,4 fois la MRHD*[voir Toxicologie non clinique (13.1)]*. Une dose plus élevée chez les rats, environ 1,0 fois la MRHD, a provoqué une atrophie testiculaire et une diminution de la fertilité qui ne se sont pas complètement inversées 10 semaines après la fin de l'administration du médicament.

Des douleurs scrotales et une diminution ou une absence d'éjaculation pendant le traitement ont été rapportées pendant le traitement par IMPAVIDO*[voir Effets indésirables (6.2)]*. Les effets d'IMPAVIDO sur la fertilité masculine humaine n'ont pas été suffisamment étudiés.

Informez les femmes et les hommes des résultats de la fertilité animale et du fait que le potentiel d'altération de la fertilité avec le traitement par IMPAVIDO chez l'homme n'a pas été évalué de manière adéquate.

5.3 Effets rénaux

Des élévations de la créatinine sérique (Cr) ont été notées dans les essais cliniques évaluant IMPAVIDO dans le traitement de la leishmaniose cutanée, muqueuse et viscérale. Surveiller la fonction rénale chaque semaine chez les patients recevant IMPAVIDO pendant le traitement et pendant 4 semaines après la fin du traitement*[voir les effets indésirables (6.1)]*.

5.4 Effets hépatiques

Des élévations des transaminases hépatiques (ALT, AST) et de la bilirubine ont été notées dans les essais cliniques évaluant IMPAVIDO dans le traitement de la leishmaniose viscérale. Surveiller les transaminases hépatiques (ALT, AST) et la bilirubine pendant le traitement chez les patients recevant IMPAVIDO*[voir les effets indésirables (6.1)]*.

5.5 Effets gastro-intestinaux

Des vomissements et/ou une diarrhée surviennent fréquemment pendant l'administration d'IMPAVIDO et peuvent entraîner une déplétion volémique. Encourager la consommation de liquide pour éviter l'épuisement volémique*[voir les effets indésirables (6.1)]*.

5.6 Thrombocytopénie

Une thrombocytopénie au cours du traitement a été rapportée chez des patients traités pour une leishmaniose viscérale. Surveiller la numération plaquettaire pendant le traitement de la leishmaniose viscérale*[voir Effets indésirables (6.1, 6.2)]*.

5.7 Absorption des contraceptifs oraux

Les vomissements et/ou la diarrhée survenant pendant le traitement par IMPAVIDO peuvent affecter l'absorption des contraceptifs oraux et donc compromettre leur efficacité. En cas de vomissements et/ou de diarrhée pendant le traitement par IMPAVIDO, conseiller aux femmes d'utiliser des méthodes de contraception non hormonales supplémentaires ou alternatives efficaces.

5.8 Syndrome de Stevens Johnson

Un syndrome de Stevens-Johnson a été rapporté au cours du traitement par IMPAVIDO. Arrêtez IMPAVIDO si une éruption exfoliative ou bulleuse est notée pendant le traitement*[voir les effets indésirables (6.1)]*.

6 EFFETS INDÉSIRABLES

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très variables, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques d'un médicament ne peuvent pas être directement comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique.

6.1 Expérience des essais cliniques

Leishmaniose viscérale

Un essai de phase 3 a été mené chez des patients âgés de ≥ 12 ans en Inde. Deux cent quatre-vingt-dix-neuf (299) patients (211 hommes et 88 femmes) ont reçu IMPAVIDO par voie orale à une dose cible de 2,5 mg/kg/jour pendant 28 jours (capsule de 50 mg une fois par jour si le poids était inférieur à 25 kg et capsule de 50 mg deux fois par jour si le poids était de 25 kg ou plus). Les patients étaient âgés de 12 à 64 ans. Le poids variait entre 15 et 67 kg (poids moyen 38,6 kg) et l'IMC variait entre 8,2 et 24 (moyenne 16,1). Quatre-vingt-dix-neuf (99) patients ont reçu 1 mg/kg/jour de désoxycholate d'amphotéricine B par voie intraveineuse tous les deux jours pour 15 doses. Un pourcentage statistiquement plus élevé d'hommes a reçu IMPAVIDO par rapport à l'amphotéricine B.

Moins de 1 % des patients ayant reçu IMPAVIDO sont décédés (2/299) et aucun patient ayant reçu de l'amphotéricine B n'est décédé. Des effets indésirables graves ont été signalés chez 2 % des receveurs d'IMPAVIDO (6/299) et 1 % des receveurs d'amphotéricine B (1/99). Environ 3 % des patients ont interrompu le traitement dans chaque bras de traitement en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables graves et les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du médicament que l'on pensait être liés ou possiblement liés à IMPAVIDO comprenaient le syndrome de Stevens-Johnson, le méléna et la thrombocytopénie, l'arthrite et les éruptions cutanées, le CTCAE[1] Diarrhée de grade 4 (≥ 10 selles par jour) et hyperbilirubinémie de grade CTCAE 4 (≥ 10 fois la limite supérieure de la LSN normale).

Tableau 2 : Effets indésirables survenus pendant le traitement chez ≥ 2 % des patients atteints de leishmaniose viscérale recevant IMPAVIDO

Classe de système d'organes **Terme préféré**	**IMPAVIDO** **N = 299**	**Amphotéricine B Désoxycholate** **N = 99**
Problèmes gastro-intestinaux		
Diarrhée	61 (20,4%)	6 (6,1 %)
Vomissement	113 (37,8%)	20 (20,0 %)
Troubles généraux		
Asthénie	19 (6,3%)	4 (4,0 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	69 (23,1 %)	22 (22,2 %)

[1]Critères communs de terminologie pour les événements indésirables

Dans cette étude, des élévations de la créatinine (Cr) ≥ 1,5 fois au-dessus de la valeur initiale sont survenues chez environ 10 % des receveurs d'IMPAVIDO et chez 40 % des receveurs d'amphotéricine B à la fin du traitement. Dix pour cent des sujets dans chaque bras avaient des élévations de Cr ≥ 1,5 fois au-dessus de la ligne de base à 6 mois de suivi. Aucun receveur d'IMPAVIDO n'a interrompu le traitement en raison d'une élévation de la Cr.

Des élévations des transaminases au cours du traitement sont survenues chez jusqu'à la moitié des receveurs d'IMPAVIDO et jusqu'à un tiers des receveurs d'amphotéricine B. Les élévations étaient légères (< 3x LSN) ou modérées (3- 5x LSN) chez 94 % et 6 % respectivement des patients traités par IMPAVIDO qui ont présenté une élévation. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'élévations des transaminases.

À la fin du traitement, 62 % et 2,4 % des receveurs d'IMPAVIDO et 54 % et 2 % des receveurs d'amphotéricine B avaient une numération plaquettaire < 150 000 et < 50 000 respectivement.

Leishmaniose cutanée

L'efficacité d'IMPAVIDO dans le traitement de la leishmaniose cutanée a été évaluée dans un essai contrôlé contre placebo mené en Colombie et au Guatemala et dans deux essais comparatifs menés respectivement en Bolivie et au Brésil. Dans l'essai contrôlé par placebo, quatre-vingt-neuf (89) patients âgés de ≥ 12 ans ont reçu une dose cible d'IMPAVIDO de 2,5 mg/kg/jour pendant 28 jours et quarante-quatre (44) ont reçu un placebo. Dans les essais comparatifs, cent vingt (120) patients âgés de ≥ 12 ans ont reçu une dose cible d'IMPAVIDO de 2,5 mg/kg/jour pendant 28 jours et cinquante-huit (58) patients ont reçu 20 mg/kg/jour d'antimoine pentavalent (méglumine) par voie parentérale pendant 20 jours.

Tableau 3 : Effets indésirables survenant dans≥2 % des patients âgés de ≥ 12 ans traités par IMPAVIDO atteints de leishmaniose cutanée dans l'essai contrôlé par placebo

Classe de système d'organes **Terme préféré**	**IMPAVIDO** **N = 89**	**Placebo** **N = 44**
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		
Mal des transports	26 (29,2 %)	10 (22,7 %)
Problèmes gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	10 (11,2 %)	3 (6,8 %)
Diarrhée	7 (7,9 %)	2 (4,5 %)
Nausée	32 (35,9%)	5 (11,1 %)
Vomissement	4 (4,5 %)	0
Troubles généraux et du site d'administration		
Malaise	3 (3,4 %)	1 (2,3 %)
Pyrexie	5 (5,6 %)	2 (4,5 %)
Troubles du système nerveux		
Vertiges	4 (4,5 %)	0
Mal de crâne	25 (28,1 %)	10 (22,7 %)
Somnolence	3 (3,4 %)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	4 (4,5 %)	0

Tableau 4 : Effets indésirables survenus chez ≥ 2 % **des patients âgés de** ≥ 12 ans **atteints de leishmaniose cutanée traités par IMPAVIDO dans deux essais comparatifs**

Classe de système d'organes **Terme préféré**	**IMPAVIDO** **N = 120**	**Méglumine** **N = 58**
Problèmes gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	9 (7,5 %)	3 (5,2 %)
Diarrhée	18 (15,0 %)	3 (5,2 %)
Nausée	50 (41,7 %)	3 (5,2 %)
Vomissement	33 (27,5%)	0
Infections et infestations		
Lymphangite	7 (5,8 %)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	13 (10,8%)	4 (5,8 %)
Troubles du système nerveux		
Vertiges	15 (12,5%)	4 (6,9 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	7 (5,8 %)	0

Dans l'essai contrôlé par placebo, 12/89 (13,4 %) sujets sous IMPAVIDO ont présenté une augmentation de la Cr de 1,5 à 3 fois supérieure à la valeur initiale, par rapport à 2/44 (4,5 %) sujets sous placebo à la fin du traitement. Dans l'essai comparatif, un pourcentage similaire de sujets ayant reçu de l'IMPAVIDO ou de l'antimoine pentavalent présentaient des élévations de la Cr supérieures à la ligne de base 3 et 6 mois après le traitement (environ 5 %). Environ 25 % des sujets IMPAVIDO et 11 % des sujets sous antimoine pentavalent présentaient des élévations de Cr 1,5 à 3 fois supérieures à la valeur initiale à la fin du traitement dans les deux essais contrôlés actifs. La fréquence d'augmentation de l'AST et de l'ALT au-dessus de la limite supérieure de la normale à la fin du traitement était similaire chez les receveurs d'IMPAVIDO et du placebo (environ 5 %).

Les autres événements indésirables observés à une incidence < 2 % dans le groupe IMPAVIDO comprenaient l'anémie, la lymphadénopathie, la distension abdominale, la constipation, la dysphagie, les flatulences, la fatigue, les malaises, les abcès, la cellulite, l'ecthyma, la paresthésie, la douleur testiculaire, le gonflement testiculaire, le syndrome de Stevens-Johnson, urticaire, rash, pyodermite.

6.2 Expérience post-commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation d'IMPAVIDO dans le monde entier. Étant donné que ces réactions sont signalées volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

Troubles sanguins et lymphatiques: thrombocytopénie, agranulocytose

Problèmes gastro-intestinaux: méléna

Troubles généraux: œdème généralisé, œdème périphérique

Troubles hépatobiliaires: jaunisse

Troubles du système nerveux: crise d'épilepsie

Système reproducteur et troubles mammaires: douleur scrotale, diminution du volume de l'éjaculat, absence d'éjaculation.
Troubles vasculaires: épistaxis

7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

*In vitro*et des études sur le métabolisme chez l'animal ont montré que la miltéfosine n'induisait ni n'inhibait de manière marquée l'activité des principales enzymes du cytochrome P450 humain*[voir Pharmacologie clinique (12.3)]*. Le potentiel d'interaction de la miltéfosine avec les transporteurs de médicaments n'a pas été évalué.

8 UTILISATION DANS DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES

8.1 Grossesse

Catégorie de grossesse D

Résumé des risques
IMPAVIDO peut nuire au fœtus. Les données sur la grossesse humaine ne sont pas disponibles, cependant, une toxicité embryo-fœtale, y compris la mort et la tératogénicité, a été observée dans des études embryo-fœtales chez des rats et des lapins ayant reçu de la miltéfosine par voie orale pendant l'organogenèse à des doses qui étaient respectivement de 0,06 et 0,2 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (MRHD), basé sur la comparaison de la surface corporelle (BSA). De nombreuses malformations fœtales viscérales et squelettiques ont été observées dans une étude de fertilité chez des rats femelles ayant reçu de la miltéfosine avant l'accouplement jusqu'au jour 7 de la grossesse à des doses 0,3 fois la MRHD. Ne pas administrer IMPAVIDO aux femmes enceintes.

Considérations cliniques
Pendant la grossesse, la leishmaniose viscérale peut mettre la vie de la mère en danger et entraîner des issues fœtales indésirables, notamment un avortement spontané, une maladie congénitale due à la transmission verticale, une petite taille pour l'âge gestationnel du nouveau-né et une anémie sévère. Pendant la grossesse, la leishmaniose cutanée peut se manifester par des lésions plus grandes et d'apparence atypique et peut être associée à un risque accru d'issues fœtales indésirables, y compris les naissances prématurées et les mortinaissances.

Données animales
L'administration de miltéfosine dans des études de toxicité embryo-fœtale chez le rat au cours du développement embryonnaire précoce (du jour 6 au jour 15 de la gestation) a entraîné une toxicité embryo-fœtale, y compris la mort et une tératogénicité à des doses ≥ 1,2 mg/kg/jour (0,06 fois la MRHD basée sur la comparaison de la BSA). Les effets tératogènes comprenaient un cerveau non développé, un liquide hémorragique remplissant la lumière du crâne, une fente palatine et un œdème généralisé. Une toxicité embryo-fœtale a également été observée chez le lapin après administration orale de miltéfosine pendant l'organogenèse (Jour 6 à Jour 18 de la gestation) à des doses ≥ 2,4 mg/kg/jour (0,2 fois la MRHD basée sur la comparaison de la surface corporelle). Chez les rats et les lapins, il n'y avait pas de portées viables à des doses de miltefosine ≥ 6,0 mg/kg/jour (0,3 ou 0,6 fois la MRHD basée sur les comparaisons de BSA pour les rats et les lapins respectivement).

Dans une étude distincte sur la fertilité des femelles chez le rat, des doses de miltéfosine ≥ 6,81 mg/kg/jour (0,3 fois la MRHD sur la base de la comparaison de la surface corporelle) administrées pendant quatre semaines avant l'accouplement et jusqu'au jour 7 de la grossesse ont produit de nombreux troubles viscéraux (structures cérébrales déformées, dilatation ventricules remplis de masses brunes, moelle épinière déformée, yeux déformés et mal positionnés, hypophyse et oreille interne absente) et squelettiques (fente palatine, ossification en forme d'haltère des centres vertébraux thoraciques, os crâniens nettement élargis et sutures nettement dilatées) malformations fœtales.
[voir des Contre-indications (4.1), la Toxicologie Nonclinique (13.1)].

8.3 Mères allaitantes

On ne sait pas si IMPAVIDO est présent dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont présents dans le lait maternel et en raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités par IMPAVIDO, une décision doit être prise d'interrompre l'allaitement ou d'arrêter le médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère. L'allaitement doit être évité pendant 5 mois après le traitement par IMPAVIDO.

8.4 Utilisation pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques de < 12 ans n'ont pas été établies. Les rats juvéniles étaient plus sensibles aux effets induits par la miltéfosine, en particulier les effets rétiniens et rénaux, que les rats adultes*[voir Indications et Utilisation (1)]*.

8.5 Utilisation gériatrique

Les études cliniques d'IMPAVIDO n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils réagissent différemment des sujets plus jeunes.

8.6 Insuffisance rénale

Patients présentant des taux de créatinine sérique ou d'azote uréique sanguin≥1,5 fois la limite supérieure de la normale ont été exclus des études cliniques. La pharmacocinétique de la miltéfosine n'a pas été étudiée chez les patients insuffisants rénaux.

8.7 Insuffisance hépatique

Patients présentant des taux sériques d'ALT ou d'AST≥3 fois la limite supérieure des niveaux normaux et de bilirubine ≥2 fois la limite supérieure de la normale ont été exclus des études cliniques. La pharmacocinétique de la miltéfosine n'a pas été étudiée chez les patients insuffisants hépatiques.

8.8 Femelles et mâles ayant un potentiel reproducteur

La contraception
IMPAVIDO peut nuire au fœtus lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse. Conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par IMPAVIDO et pendant 5 mois après la fin du traitement*[voir l'Avertissement Boxé, les Avertissements et les Précautions (5.1) et l'Utilisation dans les Populations Spécifiques (8.1)]*.

Les vomissements et/ou la diarrhée survenant pendant le traitement par IMPAVIDO peuvent affecter l'absorption des contraceptifs oraux et, par conséquent, compromettre leur efficacité. Conseiller aux femmes qui utilisent des contraceptifs oraux d'utiliser d'autres méthodes non hormonales ou alternatives de contraception efficace pendant le traitement par IMPAVIDO si des vomissements et/ou une diarrhée surviennent pendant le traitement*[voir Avertissements et précautions (5.7)]*.

Infertilité

Femelles

La miltéfosine a provoqué une altération de la fertilité chez le rat et provoqué une atrésie folliculaire réversible et un dioestrus chez le chien à des doses d'environ 1,0 et 0,2 fois respectivement la MRHD*[voir Avertissements et Précautions (5.2), Toxicologie non clinique (13.1)]*. Les effets d'IMPAVIDO sur la fertilité humaine féminine n'ont pas été formellement étudiés.

Mâles

La miltéfosine a provoqué une réduction du nombre de spermatozoïdes viables et une altération de la fertilité chez le rat à des doses d'environ 0,4 fois la MRHD*[voir Avertissements et Précautions (5.2), Toxicologie non clinique (13.1)]*. Une dose plus élevée chez les rats, environ 1,0 fois la MRHD, a provoqué une atrophie testiculaire et une diminution de la fertilité qui ne se sont pas complètement inversées 10 semaines après la fin de l'administration du médicament. Les effets d'IMPAVIDO sur la fertilité masculine humaine n'ont pas été suffisamment étudiés.

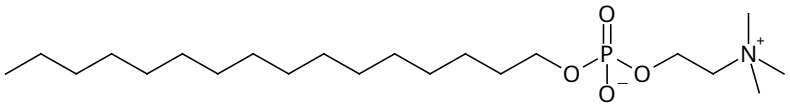
Informez les femmes et les hommes des résultats de la fertilité animale et du fait que le potentiel d'altération de la fertilité avec le traitement par IMPAVIDO n'a pas été évalué de manière adéquate.

10 SURDOSAGE

Les effets indésirables courants de vomissements, de diarrhée et de douleurs abdominales sont probables en cas de surdosage. Instaurer une hydratation adéquate pour prévenir le risque d'altération de la fonction rénale et remplacer les électrolytes si nécessaire. Étant donné que la miltéfosine n'est que légèrement excrétée dans l'urine, la diurèse forcée n'augmentera pas l'excrétion de miltéfosine. Le lavage gastro-intestinal est de valeur inconnue. Un antidote spécifique pour traiter le surdosage de miltéfosine n'est pas connu.

11 DESCRIPTIF

Les gélules d'IMPAVIDO contiennent l'ingrédient actif miltefosine, un agent antileishmaniale. Le nom chimique de la miltéfosine est le sel interne de 2-[[(hexadécyloxy)hydroxyphosphényl]oxy]-N,N,Ntriméthyléthylammonium. La miltéfosine est une poudre blanche facilement soluble dans l'eau, HCl ou NaOH 0,1 N, le méthanol et l'éthanol. Il a la formule empirique de $C_{21}H_{46}NON_4P$ avec un poids moléculaire de 407,6 et la formule structurale suivante :



Les ingrédients inactifs sont le dioxyde de silicium colloïdal, la cellulose microcristalline, le lactose monohydraté, le talc et le stéarate de magnésium. L'enveloppe de la gélule contient de la gélatine, du dioxyde de titane, de l'oxyde de fer et de l'eau purifiée.

12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

12.1 Mécanisme d'action

La miltéfosine est un agent anti-leishmania*[voir Pharmacologie clinique (12.4)]*.

12.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de la miltéfosine chez les patients atteints de leishmaniose viscérale et cutanée traités pendant 28 jours par IMPAVIDO sont répertoriés dans le tableau 5. En raison de la longue demi-vie de la miltéfosine (> 6 jours), les concentrations plasmatiques minimales ne semblent pas atteindre un état d'équilibre. à la fin du traitement (c'est-à-dire au jour 28).

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (% CV) de la miltéfosine après administration orale de gélules à des patients adultes atteints de leishmaniose viscérale et cutanée

	Dose	$C_{maximum}$ (µg/mL)	$T_{maximum}$ (heure)	ASC_{tau} (µg·h/mL)	$t_{1/2,\alpha}$ (journée)	$t_{1/2,\beta}$ (journée)
Viscéral Leishmaniose (le jour 23)	50 mg BID (4 semaines) [a]	66.2 (28.5)	7(2-12)	636 (26,7)	6.4 (31.1)	
	50 mg BID (1 semaine)/ 50 mg TID (3 semaines)[b]	75,9 (17.6)	4 (2-8)	486 (18.1)	8.5 (28.9)	
Cutané Leishmaniose[c] (le jour 27)	50 mg TID (4 semaines)	37.3 (22)[f]		295 (22)[f]	6.8 (5.8)[g,h]	30,7 (18.3)[g,h]

a : Adolescents (≥12 ans)/Adultes, la dose moyenne par kg était de 3,1 mg/kg/jour b : Adolescents (≥12 ans)/Adultes, la dose moyenne par kg était de 3,6 mg/kg/jour c : Adultes, la dose moyenne par kg était de 1,8 mg/kg/jour

d : médiane (gamme)

e : ASC_{0-12h}pour BID, AUC_{0-8h}pour TID

f: $t_{1/2,\alpha}$ = demi-vie de la phase de distribution ; $t_{1/2,\beta}$= demi-vie de la phase d'élimination terminale g : Estimations basées sur un modèle PK de population

h : moyenne (% d'erreur standard)

Absorption

La biodisponibilité absolue de la miltéfosine n'a pas été déterminée. Chez les patients atteints de leishmaniose viscérale, les concentrations maximales de miltéfosine après administration orale de gélules d'IMPAVIDO ont été atteintes juste avant la dose suivante chez de nombreux patients, ce qui indique que l'absorption de la miltéfosine peut se poursuivre tout au long de l'intervalle posologique.

Distribution

La distribution de la miltéfosine n'a pas été étudiée chez l'homme. La liaison aux protéines plasmatiques humaines de la miltéfosine, évaluée par une méthode d'ultracentrifugation, était de 98 % sur la plage de concentration du médicament de 0,1 à 10 µg/mL. Chez le rat, la radioactivité de [^{14}C] la miltéfosine est largement distribuée après une administration orale unique et répétée avec la plus forte absorption de radioactivité dans les reins, le foie et la rate. Le transfert placentaire et l'excrétion dans le lait n'ont pas été étudiés.

Métabolisme et excrétion

Non*in vitro* un métabolisme oxydatif par 15 enzymes différentes du cytochrome P450 humain (1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5, 3A7 et 4A1) a été observé.

Une dégradation métabolique lente a pu être mise en évidence dans les hépatocytes humains, entraînant la libération de choline par clivage de type phospholipase D de la molécule de miltéfosine. Le fragment de miltéfosine contenant un alcool gras peut entrer dans le métabolisme des acides gras après avoir été oxydé en acide palmitique. Cette oxydation est bloquée chez les patients atteints du syndrome de Sjögren-Larsson, qui est causé par un défaut génétique de l'activité des aldéhydes déshydrogénases grasses. IMPAVIDO est contre-indiqué chez les patients atteints du syndrome de Sjögren-Larsson*[voir Contre-indications (4.2)]*.

Il y avait peu ou pas de preuves d'inhibition dépendante du temps ou du métabolisme des enzymes du cytochrome P450 examinées jusqu'à environ 40 µg/mL de miltéfosine.

L'administration orale de miltéfosine n'induit pas de façon marquée la teneur en CYP3A hépatique dosée par l'activité de déméthylation de l'érythromycine chez le rat.

Chez les patients atteints de leishmaniose viscérale, moins de 0,2 % de la dose administrée a été excrétée dans les urines.

12.4 Microbiologie

Mécanisme d'action

Le mode d'action spécifique de la miltéfosine contre*Leishmanie*l'espèce est inconnue. Le mécanisme d'action de la miltéfosine est susceptible d'impliquer une interaction avec les lipides (phospholipides et stérols), y compris les lipides membranaires, l'inhibition de la cytochrome c oxydase (fonction mitochondriale) et la mort cellulaire de type apoptose.

Activité*In vitro*et*In vivo*

La miltéfosine a une activité anti-leishmanienne*in vitro*et dans les infections cliniques*[voir études cliniques (14)]*. Sensibilité des différents*Leishmanie*espèces ainsi que différentes souches d'un*Leishmanie* espèces à la miltéfosine peuvent varier selon les régions géographiques.

Résistance aux médicaments

*In vitro*des études montrent un potentiel de développement de résistance à la miltéfosine. Certaines souches de*L. braziliensis*présentant une résistance intrinsèque à la miltéfosine ont été identifiés.Cependant, la pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

La résistance aux médicaments pourrait être due à une diminution de l'accumulation de miltéfosine dans *Leishmanie* parasite qui serait dû soit à une augmentation de l'efflux de médicament, médiée par la surexpression de la glycoprotéine P du transporteur ABC et/ou à une diminution de l'absorption de médicament par l'inactivation de la machinerie de transport de la miltéfosine qui se compose du transporteur de la miltéfosine et de son sous-unité bêta. Une mutation du gène transporteur a été rapportée dans les isolats d'un patient en rechute dans une étude. Cependant, la pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

13.1 Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Mutagénicité/cancérogénicité : La miltéfosine a été testée négative dans le test AMES-Salmonella, le test d'amplification de l'ADN, le test d'aberration chromosomique *in vitro*, test UDS *in vivo/in vitro*, et test oral du micronoyau de souris *in vivo*. Le test de mutation du gène HPRT sur cellule de mammifère V 79 a montré une augmentation de la fréquence des mutants sans dépendance à la dose. Au vu de tous les résultats des tests de mutagénicité, le seul résultat positif du test V 79 HPRT est considéré comme sans pertinence toxicologique en ce qui concerne le risque mutagène pour l'homme.

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée. Dans une étude de toxicité orale de 52 semaines chez le rat, un adénome à cellules de Leydig testiculaire a été observé chez 3 des 30 rats mâles avec l'administration quotidienne de 21,5 mg/kg/jour de miltéfosine (1,0 fois la MRHD basée sur la comparaison des BSA). Le potentiel carcinogène de la miltéfosine chez l'homme est inconnu.

Dans une étude de fertilité de segment I chez des rats mâles, une atrophie testiculaire, un nombre réduit de spermatozoïdes viables et une fertilité altérée ont été observés chez les rats après des doses orales quotidiennes ≥ 8,25 mg/kg (0,4 fois la MRHD basée sur la comparaison de la BSA). Ces résultats étaient réversibles au cours d'une période de récupération de 10 semaines, sauf à la dose la plus élevée testée, 21,5 mg/kg/jour (1,0 fois la MRHD basée sur la comparaison de la BSA), où les effets n'étaient pas entièrement réversibles.

Dans une étude de fertilité femelle chez les rats, l'arrêt de cycle d'oestrus dans les phases de metestrus ou de diestrus s'est produit avec la dose élevée de 21.5 mgs/kg (1.0 fois le MRHD basé sur la comparaison de BSA). Aux doses de 6,81 et 21,5 mg/kg (respectivement 0,3 et 1,0 fois la MRHD sur la base de la comparaison de la BSA), un nombre accru de résorptions embryonnaires et fœtales et de fœtus morts a été observé. Dans une étude toxicologique de 52 semaines chez le chien, une augmentation du nombre de follicules atrésiques dans les ovaires et un arrêt du cycle dans l'utérus, le vagin et la glande mammaire avec une morphologie compatible avec l'anoestrus ou le diœstrus ont été observés à des doses ≥ 1 mg/kg/jour (0,2 fois le MRHD basé sur la comparaison BSA). Les effets chez le chien étaient entièrement réversibles après une période de récupération de 6 semaines.

13.2 Toxicologie animale et/ou pharmacologie

Des études toxicologiques avec la miltéfosine ont été réalisées chez la souris, le rat, le chien et le lapin. Les effets indésirables non observés dans les études cliniques mais observés chez les animaux à des niveaux d'exposition similaires aux niveaux d'exposition cliniques et avec une pertinence possible pour l'utilisation clinique étaient les suivants :

Toxicité aiguë et chronique : L'administration orale de miltéfosine chez le rat a été associée à des lésions affectant les yeux (dégénérescence rétinienne). Une dégénérescence rétinienne a été observée après 8 semaines de traitement à des doses de 10 mg/kg/jour (0,5 fois la MRHD basée sur la comparaison de la surface corporelle). Les rats juvéniles étaient plus sensibles aux effets induits par la miltéfosine, en particulier sur les yeux et

reins, que les rats adultes avec une dégénérescence rétinienne survenant à des doses ≥ 2,15 mg/kg/jour (0,1 fois la MRHD basée sur la comparaison de la BSA), et des dommages réversibles à l'épithélium du tubule proximal survenant à des doses ≥ 4,64 mg/kg/jour (0,2 fois la MRHD basé sur la comparaison BSA).

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Traitement de la leishmaniose viscérale

Une étude randomisée, ouverte et contrôlée contre substance active a été menée pour évaluer l'efficacité d'IMPAVIDO dans le traitement de la leishmaniose viscérale au Bihar, en Inde, une région où *L. donovani* est épidémiologiquement connue comme étant l'espèce infectante prédominante. Patients ≥ 12 ans présentant des signes cliniques et des symptômes compatibles avec la leishmaniose viscérale (fièvre, splénomégalie et cytopénie) confirmés par la présence de *Leishmanie*les amastigotes dans les aspirats de rate ou de moelle osseuse ont été randomisés pour recevoir de l'IMPAVIDO par voie orale ou du désoxycholate d'amphotéricine B par voie intraveineuse dans un rapport de 3:1. Les patients pesant ≥ 25 kg ont reçu une gélule d'IMPAVIDO 50 mg avec les repas deux fois par jour. Les patients pesant < 25 kg ont reçu une gélule d'IMPAVIDO 50 mg aux repas une fois par jour le matin. Le poids variait entre 15 et 67 kg (poids moyen 38,6 kg) et l'IMC variait entre 8,2 et 24 (moyenne 16,1). Aucun patient ne pesait plus de 70 kg. L'amphotéricine B a été administrée par voie intraveineuse pendant 6 heures continues à raison de 1 mg/kg tous les deux jours pour 15 doses. Les patients ont été hospitalisés pendant la durée du traitement.

Les critères d'exclusion comprenaient une numération plaquettaire <50 × 10^9/L, numération leucocytaire <1 × 10^9/L, hémoglobine <6 g/100 mL, AST ou ALT≥3 fois la limite supérieure de la plage normale, bilirubine≥2 fois la limite supérieure de la plage normale, créatinine sérique ou urée > 1,5 fois la limite supérieure de la plage normale, temps de prothrombine > 5 secondes au-dessus du contrôle et toute condition non compensée ou non contrôlée, y compris l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les femmes en âge de procréer devaient utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant 2 mois après le traitement.

La guérison finale a été définie comme la guérison initiale à la fin du traitement plus l'absence de signes et de symptômes de leishmaniose viscérale à 6 mois de suivi. La guérison initiale à la fin du traitement a été évaluée par une nouvelle aspiration de la rate ou de la moelle osseuse. Les patients avec une guérison parasitologique initiale ont été suivis pendant 6 mois ; les patients sans absence de signes cliniques et de symptômes de leishmaniose viscérale devaient être évalués avec une nouvelle aspiration de la rate ou de la moelle osseuse pour déterminer la guérison finale.

Deux cent quatre-vingt-dix-neuf (299) patients ont reçu IMPAVIDO et 99 patients ont reçu de l'amphotéricine B. Environ 70 % des patients de chaque bras avaient précédemment échoué à un traitement par l'antimoine pentavalent. La guérison initiale a été obtenue chez 98 % des patients dans chaque bras de traitement. Six mois après le traitement, 88 (29,5 %) receveurs d'IMPAVIDO et 12 (12,1 %) receveurs d'amphotéricine B continuaient à présenter des signes et des symptômes évoquant la leishmaniose viscérale. Ces signes ou symptômes ont été attribués à un diagnostic alternatif chez 73 patients. Les 27 patients restants, tous dans le bras IMPAVIDO, ont subi une évaluation avec aspiration splénique ou médullaire, et 9 (3,0 %) étaient positifs pour *Leishmanie*amastigotes, signe de rechute. Les taux de guérison finaux pour IMPAVIDO et l'amphotéricine B étaient de 94 % et 97 %, respectivement.

Tableau 6 : Efficacité d'IMPAVIDO dans la leishmaniose viscérale chez les patients âgés de ≥ 12 ans **en Inde**

	IMPAVIDO N = 299	**Amphotéricine B Désoxycholate N = 99**
Fin de thérapie		
Cure initiale	293 (98%)	97 (98%)
6 mois après la thérapie		
Cure finale*	282 (94%)	96 (97%)
Échec du traitement	9 (3%)	0 (0)
Non évaluable	8 (3 %)	3 (3%)

* L'intervalle de confiance exact à 95 % pour la différence (amphotéricine B IV - IMPAVIDO) dans la guérison finale est (-3,0 %, 6,8 %).

14.2 Traitement de la leishmaniose cutanée

Une étude contrôlée par placebo a été réalisée en Colombie où *L. panamensis* et *L. braziliensis* sont épidémiologiquement connus pour être les principaux agents infectieux *Leishmanie* espèce, et au Guatemala où *L. braziliensis* est épidémiologiquement connue pour être l'espèce infectante prédominante. L'étude a inclus des patients masculins et féminins âgés de plus de 12 ans qui avaient une leishmaniose cutanée nouvellement diagnostiquée ou en rechute sans atteinte des muqueuses, confirmée parasitologiquement, présentant au moins un ulcère cutané d'une surface minimale de 50 mm^2. Les critères d'exclusion étaient AST ou ALT≥2 fois la limite supérieure de la plage normale, bilirubine≥1,5 fois la limite supérieure de la plage normale, et créatinine sérique ou urée > 1,5 fois la limite supérieure de la plage normale. Les femmes en âge de procréer devaient utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant 2 mois après le traitement.

Les patients ont été randomisés pour recevoir IMPAVIDO ou un placebo dans une répartition 2:1. Les patients pesant < 45 kg ont reçu IMPAVIDO 50 mg, gélule deux fois par jour, et les patients pesant ≥ 45 kg ont reçu IMPAVIDO 50 mg, gélule trois fois par jour. Aucun patient ne pesait plus de 84 kg. La guérison définitive a été définie comme apparente (épithélialisation complète de toutes les lésions) ou guérison partielle (épithélialisation incomplète, pas d'élargissement de > 50 % des lésions, pas d'apparition de nouvelles lésions et parasitologie négative si effectuée) à 2 semaines après la fin du traitement et complète épithélialisation de tous les ulcères à 6 mois après la fin du traitement. Le taux de guérison définitive pour IMPAVIDO était statistiquement significativement plus élevé que le taux de guérison pour le placebo.

Tableau 7 : Efficacité d'IMPAVIDO par rapport au placebo dans le traitement de la leishmaniose cutanée en Colombie et au Guatemala

	IMPAVIDO	**Placebo**
Guérison définitive*	59/89 (66 %)	13/44 (30 %)
Colombie	40/49 (82 %)	9/24 (38%)
Guatemala	19/40 (48%)	4/20 (20%)

* La différence (IC à 95 %) entre les groupes est de 36,8 % (20,1 %, 53,4 %) avec une valeur P<0,0001.

Une étude supplémentaire sur IMPAVIDO a été menée à Bahia et Manaus, deux régions du Brésil où respectivement *L. braziliensis* et *L. guyanensis* sont épidémiologiquement les agents pathogènes infectieux les plus répandus. Des patients adolescents/adultes âgés de 12 à 65 ans ont reçu IMPAVIDO par voie orale pendant 28 jours. La dose cible d'IMPAVIDO était de 2,5 mg/kg/jour : les patients pesant de 15 à 29 kg ont reçu 50 mg une fois par jour, les patients pesant de 30 à 45 kg ont reçu 50 mg deux fois par jour et les patients pesant > 46 kg ont reçu 50 mg trois fois par jour. Les critères d'efficacité étaient la guérison initiale (réépithélialisation complète de l'ulcère à 2 mois après la fin du traitement) suivie d'une guérison définitive (réépithélialisation complète à 6 mois après la fin du traitement). Le taux de guérison définitive chez les patients âgés de ≥ 12 ans était de 27/40 (67,5 %) pour Manaus, Brésil et de 34/40 (85 %) pour Bahia, Brésil.

14.3 Traitement de la leishmaniose muqueuse

Une étude à bras unique a été menée pour évaluer l'efficacité des gélules d'IMPAVIDO dans le traitement de la leishmaniose muqueuse. L'étude a été menée en Bolivie où *L. braziliensis* est épidémiologiquement l'espèce prédominante.

Soixante dix neuf (79) patients≥18 ans avec une cicatrice de leishmaniose cutanée plus des parasites observés ou cultivés à partir de matériel lésionnel ou un test cutané positif, et aucune maladie concomitante cliniquement significative ont reçu de la miltéfosine à une dose cible de 2,5 mg/kg/jour pendant 28 jours. 12 mois après la fin du traitement, 49 des patients (62 %) avaient une résolution complète de l'œdème, de l'érythème, de l'infiltration et de l'érosion des sites muqueux concernés.

16 COMMENT FOURNI/STOCKAGE ET MANIPULATION

Chaque gélule d'IMPAVIDO contient 50 mg de miltéfosine dans une gélule de gélatine dure, rouge et opaque. Les gélules d'IMPAVIDO sont fournies dans une plaquette alvéolée pliée. Chaque plaquette alvéolée contient 14 gélules. Chaque carton contient deux cartes d'ampoule (NDC 61744-050-01).

Magasin à 20-25ºC (68–77°F); excursions autorisées jusqu'à 15-30ºC (59 – 86ºF). [Voir USP Température ambiante contrôlée]. Protéger de l'humidité.

Distribuer uniquement dans le carton d'origine.

17 INFORMATIONS SUR LES CONSEILS AUX PATIENTS

Voir le Guide des médicaments approuvé par la FDA

17.1 Instructions de dosage

- IMPAVIDO est administré avec de la nourriture pour atténuer les effets secondaires gastro-intestinaux.
- Demandez au patient d'avaler la gélule entière et de ne pas la mâcher ni la casser. Demandez au patient de terminer le traitement complet.
- Informez le patient que les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements et la diarrhée sont des effets secondaires courants du traitement par IMPAVIDO et demandez au patient d'informer son professionnel de la santé si ces effets secondaires gastro-intestinaux sont graves ou persistants. Instruire le patient

consommer suffisamment de liquides pour éviter la déshydratation et, par conséquent, le risque de lésions rénales.

17.2 Femelles et mâles ayant un potentiel reproducteur

- Conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par IMPAVIDO et pendant 5 mois après la fin du traitement*[voir l'avertissement encadré et l'utilisation dans des populations spécifiques (8.1, 8.8)]*.

- Conseiller aux femmes qui utilisent des contraceptifs oraux d'utiliser d'autres méthodes non hormonales ou alternatives de contraception efficace pendant le traitement par IMPAVIDO en cas de vomissements et/ou de diarrhée*[voir Avertissements et Précautions (5.7) et Utilisation dans des Populations Spécifiques (8.8)]*.

- Conseillez aux mères qui allaitent de ne pas allaiter pendant le traitement par IMPAVIDO et pendant 5 mois après la fin du traitement [voir *Utilisation dans les Populations Spécifiques (8.3)*].

- Informez les femmes et les hommes qu'IMPAVIDO a causé l'infertilité chez les rats mâles, altéré la fertilité chez les rats femelles et causé une atrésie des follicules ovariens chez les chiennes. Informer les patients que le potentiel d'altération de la fertilité chez l'homme n'a pas été correctement évalué*[voir Avertissements et Précautions (5.2) et Utilisation dans des Populations Spécifiques (8.8)]*.

Distribué par:
Paladin Therapeutics Inc.
Corporation Trust Center
1209, rue Orange
Wilmington, DE 19801

Etats-Unis

Guide des médicaments

IMPAVIDO® (Im-PA-vee-do)
(miltéfosine)
Gélules

Lisez ce guide de médication avant de recevoir IMPAVIDO. Ces informations ne remplacent pas la discussion avec votre fournisseur de soins de santé au sujet de votre état de santé ou de votre traitement.

Quelle est l'information la plus importante que je devrais connaître sur IMPAVIDO ?
IMPAVIDO peut entraîner des risques graves pour la grossesse :

- Ne prenez pas IMPAVIDO si vous êtes enceinte. Si vous prenez IMPAVIDO pendant la grossesse, votre bébé court un risque de décès ou de malformations congénitales graves.
- Les femmes susceptibles de devenir enceintes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par IMPAVIDO et pendant 5 mois après l'arrêt du traitement par IMPAVIDO. Discutez avec votre fournisseur de soins de santé de la méthode de contraception qui vous convient
- Si vous tombez enceinte pendant que vous prenez IMPAVIDO, informez-en immédiatement votre fournisseur de soins de santé. Discutez avec votre fournisseur de soins de santé de votre participation au registre des grossesses IMPAVIDO. Il s'agit d'une étude visant à déterminer comment IMPAVIDO affecte la grossesse et les bébés. Vous pouvez vous inscrire à ce registre en appelant xxxxxxx

Qu'est-ce qu'IMPAVIDO ?

IMPAVIDO est un médicament délivré sur ordonnance utilisé pour traiter certains types de leishmaniose :

- la leishmaniose viscérale (affectant vos organes internes)
- leishmaniose cutanée (affectant votre peau)
- leishmaniose muqueuse (affectant le nez, la bouche et la gorge)

On ne sait pas si IMPAVIDO est sûr et efficace chez les enfants de moins de 12 ans.

Qui ne devrait pas prendre IMPAVIDO ? Ne prenez pas IMPAVIDO si vous :

- êtes enceinte
- avez le syndrome de Sjögren-Larsson
- êtes allergique à la miltéfosine ou à l'un des ingrédients d'IMPAVIDO. Voir la fin de cette notice pour la liste des ingrédients d'IMPAVIDO.
- êtes une femme susceptible de tomber enceinte et qui n'a pas subi de test de grossesse. Les femmes susceptibles de tomber enceintes doivent subir un test de grossesse urinaire ou sanguin avant de prendre IMPAVIDO.
- êtes une femme susceptible de tomber enceinte et vous n'êtes pas disposée à utiliser une contraception efficace pendant le traitement par IMPAVIDO et pendant les 5 mois suivant le traitement

Avant de prendre IMPAVIDO, informez votre fournisseur de soins de santé de toutes vos conditions médicales, y compris si vous :

- avez des problèmes rénaux ou hépatiques. Votre fournisseur de soins de santé devrait effectuer des tests sanguins pour vérifier vos reins et votre foie avant de commencer, pendant et après votre traitement par IMPAVIDO.
- êtes enceinte ou planifiez une grossesse. IMPAVIDO peut nuire à votre bébé à naître.
- allaitez ou envisagez d'allaiter. On ne sait pas si IMPAVIDO passe dans votre lait maternel. Discutez avec votre fournisseur de soins de santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé si vous prenez IMPAVIDO. Vous devez éviter d'allaiter pendant que vous prenez IMPAVIDO et pendant 5 mois après avoir arrêté de prendre IMPAVIDO.

Informez votre fournisseur de soins de santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes.

Comment dois-je prendre IMPAVIDO ?

- Prenez IMPAVIDO exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Terminez votre traitement IMPAVIDO complet de 28 jours.
- Prenez les gélules d'IMPAVIDO entières. Ne pas casser, écraser, dissoudre ou mâcher IMPAVIDO avant de l'avaler.
- Prenez IMPAVIDO avec de la nourriture pour aider à réduire les problèmes d'estomac.

Quels sont les effets secondaires possibles d'IMPAVIDO ? IMPAVIDO peut provoquer des effets secondaires graves, notamment :
Voir "Quelles sont les informations les plus importantes que je devrais connaître sur IMPAVIDO ?"

- **Problèmes de fertilité chez les rats mâles et femelles et cycle menstruel anormal chez les chiennes.** On ne sait pas si IMPAVIDO cause des problèmes de fertilité chez les hommes ou les femmes
- **Douleur testiculaire et éjaculation absente ou diminuée**
- **Problèmes rénaux et hépatiques**
- **Problèmes d'estomac**. IMPAVIDO peut provoquer des vomissements, de la diarrhée et une déshydratation. Appelez immédiatement votre fournisseur de soins de santé si vous avez des vomissements et une diarrhée graves qui ne disparaissent pas. Buvez beaucoup d'eau pour aider à prévenir la déshydratation pendant que vous avez des vomissements et de la diarrhée.
- **Diminution de l'efficacité des pilules contraceptives orales**. Les vomissements et la diarrhée peuvent rendre vos pilules contraceptives moins efficaces pour prévenir une grossesse. Utilisez une méthode de contraception supplémentaire, comme les préservatifs masculins avec spermicide, jusqu'à ce que vous n'ayez plus de vomissements et de diarrhée.
- **Diminution des plaquettes** (qui sont des cellules sanguines qui aident à la coagulation du sang).

- **Problèmes de peau graves.**IMPAVIDO peut provoquer un problème cutané grave appelé syndrome de Stevens-Johnson. Si vous développez une éruption cutanée avec des cloques pendant que vous prenez IMPAVIDO, arrêtez immédiatement de prendre IMPAVIDO et appelez votre fournisseur de soins de santé.

Les effets secondaires les plus courants d'IMPAVIDO comprennent :nausées, vomissements et diarrhée. D'autres effets secondaires comprennent des douleurs abdominales, une diminution de l'appétit, des étourdissements, des maux de tête, de la somnolence, des démangeaisons cutanées et des anomalies des tests hépatiques ou rénaux.

Dites à votre fournisseur de soins de santé si vous avez un effet secondaire qui vous dérange ou qui ne disparaît pas. Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles d'IMPAVIDO. Pour plus d'informations, demandez à votre fournisseur de soins de santé.

Vous pouvez signaler les effets secondaires à la FDA au 1-800-FDA-1088.

Comment dois-je conserver IMPAVIDO ?

- Conservez IMPAVIDO à température ambiante entre 68 °F et 77 °F (20 °C et 25 °C).
- Protégez IMPAVIDO de l'humidité.

Gardez IMPAVIDO et tous les médicaments hors de la portée des enfants.

Informations générales sur l'utilisation sûre et efficace d'IMPAVIDO.

Les médicaments sont parfois prescrits à des fins autres que celles énumérées dans ce Guide des médicaments. N'utilisez pas IMPAVIDO pour une affection pour laquelle il n'a pas été prescrit. Ce Guide de Médication résume les informations les plus importantes sur IMPAVIDO. Si vous souhaitez plus d'informations, parlez-en à votre fournisseur de soins de santé ou à votre pharmacien. Vous pouvez demander à votre médecin ou à votre pharmacien des informations sur IMPAVIDO destinées aux professionnels de la santé.Ne donnez pas IMPAVIDO à d'autres personnes, même si elles présentent les mêmes symptômes que vous. avoir. Pour plus d'informations, rendez-vous sur www.TRADENAME.com ouwww.dailymed.nlm.nih.gov , ou composez le 1-XXX-XXX-XXXX

Quels sont les ingrédients d'IMPAVIDO ?

Ingrédient actif:miltéfosine

Ingrédients inactifs:dioxyde de silicium colloïdal, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, talc et stéarate de magnésium. L'enveloppe de la gélule contient de la gélatine, du dioxyde de titane, de l'oxyde de fer et de l'eau purifiée.

Distribué par : Paladin Therapeutics, Inc.

Ce guide de médication a été approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis. Émis : Mois Année