

## Souhrn údajů o přípravku (SPC)

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Impavido 10 mg kapsle  
Impavido 50 mg kapsle

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka:

1 kapsle obsahuje:

Impavido 10 mg kapsle

10 mg Miltefosinu.

Impavido 50 mg kapsle

50 mg Miltefosinu.

Pro úplný seznam pomocných látek viz oddíl 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Kapsle

Impavido 10 mg kapsle

Bílý prášek v červené, opákní tvrdé kapsli velikosti 3 s bílým potiskem „PLB“ na těle a „MILT 10“ na čepičce.

Impavido 50 mg kapsle capsules

Bílý prášek v červené, opákní tvrdé kapsli velikosti 2 s bílým potiskem „PLB“ na těle a „MILT 50“ na čepičce

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba viscerální leishmaniózy způsobené *Leishmania donovani*.  
Léčba kožní leishmaniózy způsobené *Leishmania brasiliensis complex* nebo *Leishmania mexicana complex*.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Impavido kapsle jsou pro perorální užití.

Dávkování Impavido kapslí závisí na tělesné hmotnosti.

Viscerální leishmanióza

Denní dávka pro děti od 3 let věku, dospívající a dospělé je 1.5 – 2.5 mg/kg tělesné váhy, jak je uvedeno v následující tabulce:

Hmotnost	Denní dávka	Počet kapslí
9 – 11 kg	20 mg	2 cps Impavido 10 mg
12 – 16 kg	30 mg	3 cps Impavido 10 mg
17 – 20 kg	40 mg	4 cps Impavido 10 mg
21 – 25 kg	50 mg	5 cps Impavido 10 mg
26 – 31 kg	60 mg	6 cps Impavido 10 mg
32 – 39 kg	80 mg	8 cps Impavido 10 mg
40 kg a více	100 mg	2 cps Impavido 50 mg

Nejsou dostupná žádná data z klinických studií pro pacienty s váhou nižší než 9 kg a více než 67 kg. Zvýšení denní dávky na 150 mg (3 cps Impavido 50 mg) by mělo být zváženo u pacientů nad 67 kg za současného sledování snášenlivosti.

#### Kožní leishmanióza

Denní dávkování pro děti od 12 let věku a starších s hmotností od 30 kg, dospívající a dospělé s hmotností nižší než 45 kg je 100 mg miltefosinu (2 cps Impavido 50 mg).

Pacientům s tělesnou váhou nad 45 kg se podá 150 mg miltefosinu denně (3 cps Impavido 50 mg).

Nejsou dostupná žádná data z klinických studií pro pacienty s váhou nižší než 30 kg. Léčbu lze zvažovat podle doporučeného dávkování pro viscerální leishmaniózu.

Kapsle by měly být podávány současně s jídlem. Dávka 2-8 kapslí může být rozdělena do 2-3 jednotlivých dávek (ráno-večer, resp. ráno-poledne-večer)

Délka léčení je 28 dní. Imunokompromitovaní pacienti mohou vyžadovat prodloužení léčby, viz sekce 4.4

#### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo jakoukoliv pomocnou látku.
- Těžká insuficience funkcí jater nebo ledvin (viz oddíl 4.4).
- Sjögrenův-Larssonův syndrom (*pozn vzácné autozomálně recesivně dědičná ichtyózu kůže s neurologickými příznaky*)
- Těhotné ženy a ženy schopné otěhotnět, které neužívají odpovídající kontracepci do 3 měsíců po léčbě.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

U imunokompromitovaných pacientů smí být použit při selhání standardní terapie pro omezené klinické zkušenosti s léčebným použitím Impavido u těchto pacientů.

U 39 pacientů se současnou HIV infekcí s průměrnou váhou 59 kg (v rozmezí 43-99 kg) byla použita dávka 100 mg/den na léčbu viscerální leishmaniózy, která byla rekurentní nebo refrakterní po léčbě. Po léčbě trávající průměrně 55 dní (median: 30 dní, v rozpětí 4 – 732 dní) 25 pacientů (65 %) odpovídalo na terapii; z nich 16 pacientů (43 %) mělo negativní parazitologický nález; 22 pacientů dostalo aspoň jeden další léčebný cyklus s podobnou léčebnou odpovědí a snášenlivostí.

Výsledky klinické studie u kožní leishmaniózy způsobené *Leishmania brasiliensis* naznačují, že účinnost Impavido proti tomuto patogenu může být o něco nižší než proti jiným druhům leishmanií.

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater a ledvin nebyli vyšetřováni (viz oddíl 4.3)

Není k dispozici dostatek klinických dat u pacientů s mírnou až střední poruchou funkce jater a ledvin. Pacienti s víc než trojnásobně zvýšenými hodnotami ALT, AST, ALP, případně více než 1,5násobně zvýšenými hodnotami urey a kreatininu v séru nad horní limit normy byli z klinické studie vyřazeni.

Toxikologické studie ukázaly poruchy reprodukční funkce u krysích samců (viz oddíl 5.3)

Reprodukční ukazatele 300 pacientů mužského pohlaví, kteří byli léčeni dávkami do 200 mg Impavido za den po dobu 4 týdnů nenaznačují účinky na plodnost.

Léčba Impavido může zvýšit hodnoty sérového kreatininu a jaterních enzymů. Funkce jater a ledvin

funkce musí být kontrolovány 1x týdně. U pacientů s klinicky významnou abnormalitou renálních funkcí by mělo sledování pokračovat do normalizace stavu.

Zvracení a průjem jsou možné nežádoucí účinky léčby Impavido (viz oddíl 4.8). Pacienti musí být poučeni, že v případě přetrvávání těchto příznaků musí být zajištěn dostatečný příjem tekutin k prevenci dehydratace a následného zhoršení renálních funkcí.

Pacienti s vzádnými dědičnými poruchami -galaktózová intolerance, deficiencie Lapp laktázy (*pozn. vyskytuje se u laponské populace*) nebo glukózo-galaktózová malabsorpce- by neměli užívat tento lék.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

V pokusech in vitro se ukázalo, že jsou nepravděpodobné interakce s léčivými metabolizovanými cytochromem P450 nebo které jsou glukuronizovány či konjugovány jiným způsobem, avšak možnost interakcí s běžně užívanými léčivými nelze zcela vyloučit.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Nejsou k dispozici data z užívání miltefosinu těhotnými ženami. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu (viz oddíl 5.3).

Impavido je kontraindikován v těhotenství (viz oddíl 4.3). Ženy schopné otěhotnět musí užívat efektivní kontracepci během užívání přípravku a ještě do 3 měsíců po léčbě. Zvracení a průjem jsou velmi běžné nežádoucí účinky léčby Impavido s mohou narušit účinnost perorálních kontraceptiv. Proto musí být pacientka poučena ošetřujícím lékařem. Pokud je to nezbytné, je nutno použít alternativní metody kontracepce.

Pacientka má být instruována, že je nutné ihned kontaktovat lékaře při podezření na těhotenství za účelem provedení těhotenského testu. Pokud je test gravidity pozitivní, lékař musí s pacientkou projednat rizika spojená s těhotenstvím.

##### Kojení

Není známo, zda miltefosin je vylučován do mateřského mléka. Během laktace nesmí být Impavido užíván; jinak musí být kojení zastaveno.

##### Fertilita

Studie u krys odhalily testikulární atrofie a poruchy plodnosti po léčbě miltefosinem. Poruchy byly reverzibilní po 10týdnech. Nejsou dostupná data týkající se dopadu miltefosinu na plodnost u člověka.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Impavido může působit nežádoucí účinky jako nevolnost, která může u pacienta zhoršit schopnost koncentrace a rychle reagovat. V těchto případech by se pacient měl vyhnout řízení motorových vozidel a strojů.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejběžnější hlášené nežádoucí účinky na lék jsou přechodné zažívací obtíže, zvracení, průjem a zvýšení jaterních enzymů a kreatininu v séru. Tyto účinky jsou obvykle lehké až středně těžké, přechodné nebo vratné a nevyžadují přerušování léčby nebo snížení dávky.

Při klinickém hodnocení a během léčby v doporučeném dávkování byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Orgánové systémy	Velmi časté(≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 to < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1.000 to < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10.000 to < 1/1.000)	Velmi vzácné (< 1/10.000)
Poruchy imunitního systému					Stevens Johnsonův Syndrom
Poruchy krve a lymfatického systému					Trombocytopenie
Gastrointestinální poruchy	Zvracení, průjem, nevolnost	Nechutenství	Bolest břicha		
Poruchy jater a žlučových cest	Elevace jaterních enzymů (AST, ALT, ALP)				
Poruchy ledvin a močových cest		Vzestup urey a kreatininu v séru			

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), anzuzeigen.

*Pozn:*

*V našich podmínkách:*

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## 4.9 Předávkování

Specifické antidotum proti miltefosinu není známo.

Při akutním předávkování lze očekávat gastrointestinální příznaky (nevolnost, zvracení, nechutenství).

Při významném předávkování nelze vyloučit poškození jater, ledvin a funkcí sítnice.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiprotozoika, ATC kód: P01CX (jiná léčiva k terapii leishmaniózy a trypanozomózy)

Miltefosin má výraznou přímou antileishmaniální aktivitu in vitro a u zvířecích modelů. Leishmania donovani byla nejcitlivějším druhem u testování promastigotů a amastigotů, s koncentrací ED<sub>50</sub> kolem 1 μmol/l. Pro promastigoty senzitivita klesala v následujícím pořadí: Leishmania donovani > Leishmania aethiopica > Leishmania tropica > Leishmania panamensis > Leishmania mexicana > Leishmania major. Pro amastigoty bylo následující pořadí: Leishmania donovani > Leishmania aethiopica > Leishmania tropica > Leishmania mexicana > Leishmania panamensis > Leishmania major.

Specifický mechanismus účinku miltefosinu u leishmaniózy je neznámý. Miltefosin mimo jiné může inhibovat metabolismus fosfolipidů v buněčné membráně parazitů.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vzhledem k hemolytické povaze miltefosinu, u člověka neexistuje studie s intravenózním podáním, aby bylo možné posoudit biologickou dostupnost po perorálním podání. Avšak u kryš a psů byla absolutní biologická dostupnost v rozmezí 82% až 94%, respektive maximální plazmatické hladiny  $t_{max}$  bylo dosaženo v rozpětí 4 až 48 h.

Miltefosin je rozsáhle distribuován do všech tkání, avšak nejsou doklady o vazbě na melanin v pigmentovaných tkáních. Přestup přes placentu a vylučování do mateřského mléka nebyl vyšetřován, ale lze jej předpokládat.

Nejsou žádná klinická data o farmakokinetice u zdravých lidí. Následující tabulka shrnuje výsledky pacientů s viscerální leishmaniózou. Vzhledem k závažnosti nemoci bylo proveditelné testování krevních vzorků jen v omezeném rozsahu, zvláště u dětí. Proto může být určena jen část typických farmakokinetických parametrů.

Parametr	Dospělí	Děti
$t_{max}$	8 -24 hod	(nestanoveno)
Koncentrace v plazmě po opakovaném dávkování	$C_{max, 23.den} = 70 \mu\text{g/ml}$ (Dávkování: 100 mg/den)	$C_{min, den 26-28} = 24 \mu\text{g/ml}^{*)}$ (Dávkování: 2.5 mg/kg/den)
$t_{1/2}$	150 - 200 hod	180 hod
Exkrece (moč, den 23)	< 0.2% podané dávky	(nestanoveno)

\*) Koncentrace v plazmě byly stanoveny před dávkováním ve 26.-28. Dni; po opakovaném dávkování se očekává jen malá fluktuační koncentrací.

Po opakovaném dávkování byla kumulace plazmatické koncentrace nižší u dětí než u dospělých. Nebyly pozorovány významné rozdíly ve farmakokinetických parametrech v závislosti na pohlaví.

Distribuční studie u kryš s použitím radioaktivně značeného miltefosinu ukázala vyšší absorpci radioaktivity v ledvinách, játrech a slezině. Pomalou eliminaci radioaktivity z tkání (s poločasem 8-16 dní) lze částečně vysvětlit metabolismem miltefosinu a včleněním značeného fragmentu cholinu do přirozených lipidů.

In vitro nebyl pozorován oxidativní metabolismus žádným z 15 různých izozymů cytochromu P450. U kryš in vivo nebyla nalezena indukce CYP3A miltefosinem. Tudíž nebyla očekávána žádná interakce miltefosinu s léky, jako kontracepční hormony metabolizované CYP3A. Pomalá metabolická porucha se ukazuje u lidských hepatocytů, výsledkem čehož je uvolňování cholinu fosfolipázou D jako produkt štěpení molekuly miltefosinu. Mastný alkohol obsahující fragment miltefosinu může vstoupit do metabolismu mastných kyselin poté, co je oxidován na kyselinu palmitovou. Tato oxidace je blokována u pacientů trpících Sjögren-Larssonovým syndromem, který je způsoben genetickým poškozením aktivity dehydrogenázy mastných aldehydů.

Preklinické a klinické studie naznačují, že jen velmi malá část podané dávky bude vylučována v nemetabolizované podobě. Naopak, cholin a cholin obsahující metabolity jsou nejvíce pravděpodobné exkreční produkty.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie s miltefosinem byly provedeny u myší, kryš, psů a králíků. Nežádoucí reakce nebyly v klinických studiích pozorovány, ale u zvířat při úrovních expozice podobných úrovni při klinickém použití s možnou relevancí klinického užívání se vyskytly následující účinky:

### Akutní a chronická toxicita

Perorální podání miltefosinu bylo asociováno s regresivním a/nebo progresivním poškozením zvláště poškozujícím oči (degenerace sítnice), ledviny (akutní či chronická nefropatie) a orgánů s rychle se dělícími buňkami (atrofie/hyperplazie), stejně jako reprodukčních orgánů (atrofie). Tyto změny byly pozorovány po 8 týdnech léčby v dávkách 10 mg/kg/den, které vedly k plazmatickým hladinám kolem 52  $\mu\text{g/ml}$ . Kryší mláďata byla senzitivnější než dospělé kryšy, zejména k účinkům miltefosinu na oči a ledviny.

## Reprodukční toxicita

Testikulární atrofie a poruchy plodnosti byly pozorovány u kryš následkem perorálních dávek 8.25 mg/kg. Tyto nálezy byly reverzibilní během 10 týdnů.

Studie reprodukční toxicity u kryš během embryonálního vývoje (do 7. dne těhotenství) indikují riziko embryotoxického, fetotoxického a teratogenního působení následujícího po podání miltefosinu v dávkách 1.2 mg/kg/den a více.

Embryo- a fetotoxické nálezy byly rovněž pozorovány u králíků pro perorálním podání miltefosinu během fáze organogeneze (dávky 2.4 mg/kg/den a vyšší).

## Mutagenita / Karcinogenita

Miltefosin byl negativně testován v 6 ze 7 testů mutagenity (AMES-Salmonellový test, DNA-amplifikační test, test chromozomálních aberací in vitro, UDS-test in vivo/in vitro, orální myší-micronucleus test in vivo). Test "V 79 mammalian cell HPRT gene mutation test" ukázal na zvýšené frekvence mutací bez závislosti na dávce. Z přehledu výsledku všech testů mutagenity lze uzavřít, že jednotlivý pozitivní nález ve "V 79 HPRT" testu neukazuje na toxikologicky relevantní mutagenní riziko u lidí.

Výsledky testů mutagenity vyloučily genotoxicky působení karcinogenní potenciál miltefosinu. Studie karcinogenity nebyly provedeny.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah kapsle:

Koloidní bezvodý oxid křemičitý, mikrokrytalická celulóza, monohydrát laktózy, mastek, stearat hořečnatý.

#### Pouzdro kapsle:

Želatina, oxid titaničitý, oxid železitý, purifikovaná voda

#### Potisk kapsle:

šelak, ethanol, propylenglykol, oxid titaničitý (E 171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňují se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Skladovat v originálním obalu, chránit před vlhkostí.

## 6.5 Druh obalu a velikost balení

### Impavido 10 mg

Balení s 56 kapslemi zabalenými v 8 aluminiových blistrech, každý obsahující 7 kapslí

### Impavido 50 mg

Balení s 28 a 56 kapslemi zabalenými v 4 a 8 aluminiových blistrech, každý obsahující 7 kapslí

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad má být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Paesel + Lorei GmbH & Co. KG  
Nordring 11  
47495 Rheinberg  
Germany

### **Sales & Distribution:**

Phone: +49 2843 90260  
Email: info@paesel-lorei.de

### **Medical Information & Drug Safety:**

Phone: +49 228 710027-73  
Email: drugsafety@paesel-lorei.de

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Impavido 10 mg: 56589.00.00

Impavido 50 mg: 56589.01.00

## 9. PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19.11.2004  
datum posledního prodloužení registrace: 14. 3. 2013

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

Srpen 2016