

**Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu.** Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

## Souhrn údajů o přípravku

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Impavido 10 mg tobolky

Impavido 50 mg tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 tobolka obsahuje:

Impavido 10 mg tobolky

10 mg Miltefosinu.

Impavido 50 mg tobolky

50 mg Miltefosinu.

Pro úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tobolky

Impavido 10 mg tobolky

Bílý prášek v červené, neprůhledné tvrdé tobolce velikosti 3 s bílým potiskem „PLB“ na těle a „MILT 10“ na víčku.

Impavido 50 mg tobolky

Bílý prášek v červené, neprůhledné tvrdé tobolce velikosti 2 s bílým potiskem „PLB“ na těle a „MILT 50“ na víčku.

### 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 tobolky jsou určeny pro perorální podání.

Dávkování Impavido tobolek 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 hmotnosti jak je uvedeno v následující tabulce:

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

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

### Kožní leishmanióza

Denní dávkování pro děti ve věku 12 let a starší s tělesnou hmotností alespoň 30 kg, dospívající a dospělé s tělesnou hmotností nižší než 45 kg je 100 mg miltefosinu (2 tobolky Impavido 50 mg).

Pacientům s tělesnou hmotností nad 45 kg se podá 150 mg miltefosinu denně (3 tobolky 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.

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

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

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo jakoukoliv pomocnou látku.
- Preexistující závažné poškození funkce jater nebo ledvin (viz bod 4.4).
- Sjögrenův-Larssonův syndrom
- Těhotné ženy a ženy ve fertilním věku, které neužívají spolehlivou antikoncepci během léčby a do 3 měsíců po léčbě.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U imunokompromitovaných pacientů může být přípravek Impavido použit pouze po selhání standardní terapie, protože jsou omezené klinické zkušenosti s terapeutickým použitím přípravku Impavido u těchto pacientů.

U 39 pacientů s HIV infekcí s průměrnou tělesnou hmotností 59 kg (rozmezí 43-99 kg) byl přípravek Impavido použit v dávce 100 mg/den k léčbě koinfekce leishmaniózou, která byla rekurentní po léčbě nebo refrakterní na léčbu. Po léčbě trvající průměrně 55 dní (medián: 30 dní, v rozpětí 4–732 dní) 25 pacientů (65 %) reagovalo na léčbu; 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 přípravku 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 bod 4.3).

Nejsou k dispozici dostatečné údaje 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 samců potkanů (viz bod 5.3). Údaje o reprodukční schopnosti 300 pacientů mužského pohlaví, kteří byli léčeni dávkami do 200 mg přípravku Impavido za den po dobu 4 týdnů nenaznačují účinky na plodnost.

Léčba přípravkem 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 přípravkem Impavido (viz bod 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 vzácnými dědičnými poruchami – intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy (Lapp lactase deficiency) nebo malaabsorpcí glukózy a galaktózy by neměli tento přípravek užívat.

Oční změny jsou dobře známé příznaky leishmaniózy. V kazuistikách převážně z jižní Asie, zejména při léčbě post-kala-azarové dermální leishmaniózy (PKDL), se však po několikadenním nebo několikátýdenním podávání miltefosinu objevily oční komplikace, jako je jednostranná nebo oboustranná keratitida a poruchy zraku, někdy trvalé. Ve většině těchto případů byl miltefosin při PKDL podáván po dobu 12 týdnů, což je déle, než je doporučená délka léčby (28 dní) při léčbě viscerální leishmaniózy. V publikovaných kazuistikách se u pacientů, u kterých se při léčbě miltefosinem objevily oční komplikace a kteří byli proto léčeni lokálními glukokortikoidy, projevilo zlepšení symptomů.<sup>1,2,3</sup> V případě současné nebo minulé anamnézy očních poruch by měl být pečlivě posouzen přínos a riziko léčby miltefosinem pro pacienta. Všichni pacienti by měli být před zahájením léčby informováni, že v případě výskytu očních problémů (např. zarudnutí očí, bolest očí, rozmazané vidění) by měli přerušit léčbu miltefosinem a okamžitě kontaktovat svého

lékaře. Pokud se vyskytnou oční komplikace a spojení s miltefosinem nelze vyloučit, je třeba léčbu miltefosinem okamžitě přerušit a v případě potřeby zahájit alternativní léčbu leishmaniózy. Vzhledem k tomu, že miltefosin má velmi dlouhý biologický poločas, je možné, že oční změny se bez léčby nezhojí ani po vysazení miltefosinu. Proto je potřeba takové případy konzultovat s očním specialistou, aby se předešlo možnému trvalému poškození. Viz také body 4.8 a 4.9.

<sup>1</sup> <https://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317325>

<sup>2</sup> <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006781>

<sup>3</sup> <https://doi.org/10.1177/0049475520929822>

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

In vitro studie ukázaly, že jsou nepravděpodobné interakce s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány cytochromem P450 nebo glukuronidací či konjugací. Možnost interakcí s běžně používanými léčivými přípravky však nelze zcela vyloučit.

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

##### Těhotenství

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

Přípravek Impavido je kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3). Ženy ve fertilním věku musí užívat účinnou antikoncepci během léčby a ještě do 3 měsíců po léčbě. Zvracení a průjem jsou velmi běžné nežádoucí účinky léčby přípravkem Impavido a mohou narušit účinnost perorální antikoncepce. Proto musí být pacientka poučena ošetřujícím lékařem. Pokud je to nezbytné, je nutno použít alternativní metody kontracepce.

Pacientka musí být svým lékařem odpovídajícím způsobem informována. V případě potřeby je třeba použít vhodné alternativní metody antikoncepce. Pacientka má být poučena, 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 přípravek Impavido užíván; jinak musí být kojení přerušeno.

##### Fertilita

Studie na potkanech odhalily testikulární atrofie a poruchy plodnosti po léčbě miltefosinem. Poruchy byly reverzibilní po 10týdenní rekonvalescenci. Nejsou dostupná data týkající se dopadu miltefosinu na plodnost u mužů.

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

Přípravek Impavido může způsobit nežádoucí účinky jako nevolnost, která může zhoršit schopnost pacienta soustředit se a správně reagovat. V těchto případech by se pacient měl vyhnout řízení motorových vozidel a používání strojů.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou přechodné gastrointestinální poruchy, zvracení, průjem a zvýšení jaterních enzymů a kreatininu v séru. Tyto účinky jsou obvykle mírné až středně závažné a přechodné nebo reverzibilní, a proto nevyžadují přerušení léčby nebo snížení dávky.

V klinických studiích a během terapeutického použití byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Orgánové systémy	Velmi časté ( $\geq 1/10$ )	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Méně časté ( $\geq 1/1.000$ až $< 1/100$ )	Vzácné ( $\geq 1/10.000$ až $< 1/1.000$ )	Velmi vzácné ( $< 1/10.000$ )	Není známo (nelze odhadnout z dostupných dat)
Poruchy imunitního systému					Stevens Johnson Syndrom	
Poruchy krve a lymfatického systému					Trombocytopenie	
Oční poruchy*						Keratitida, keratopatie, akutní skleritida, uveitida, oční hyperemie (zvýšená oční vaskularita), porucha vidění až slepota (viz bod 4.4)
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				

\*většina případů byla hlášena při léčbě PKDL (Post-kala-azarové dermální leishmaniózy; Post Kala-azar Dermal Leishmaniasis)

## **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:

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 na funkci jater, ledvin a sítnice.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiprotozoika; ATC kód: P01CX04

Miltefosin má výraznou přímou antileishmaniální aktivitu in vitro a u zvířecích modelů. *Leishmania donovani* byla nejcitlivějším druhem v testovacích systémech promastigotů a amastigotů, s koncentracemi ED50 kolem 1 μmol/l. U promastigotů se senzitivita snižovala 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 buněčných membránách parazitů.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Vzhledem k hemolytické povaze miltefosinu po intravenózním podání nelze provádět studie u lidí, které by hodnotily biologickou dostupnost po perorálním podání. Avšak u potkanů a psů byla absolutní biologická dostupnost 82 %, resp. 94 % s hodnotami t<sub>max</sub> v rozmezí 4 až 48 hodin.

Miltefosin je v těle široce distribuován, avšak nejsou důkazy o vazbě na melanin v pigmentovaných tkáních. Přestup přes placentu a vylučování do mateřského mléka nebyly zkoumány, ale lze je předpokládat.

Nejsou žádná klinická data o farmakokinetice u zdravých lidí. Následující tabulka shrnuje výsledky studií u pacientů s viscerální leishmaniózou. Vzhledem k závažnosti onemocnění bylo proveditelné testování krevních vzorků jen v omezeném rozsahu, zvláště u dětí. Proto mohla být stanovena 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 µg/ml (Dávkování: 100 mg/den)	$C_{\min}$ , den 26-28 = 24 µg/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 podáním dávky 26. - 28. den; po opakovaném podání se očekává jen malé kolísání koncentrací.

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

Distribuční studie u potkanů s použitím radioaktivně značeného miltefosinu ukázaly nejvyšší absorpci radioaktivity v ledvinách, játrech a slezině. Pomalou eliminaci radioaktivity z tkání (biologický poločas 6- 8 dní) lze částečně vysvětlit metabolismem miltefosinu a včleněním značeného fragmentu cholinu do fyziologických lipidů.

In vitro nebyl pozorován oxidativní metabolismus žádným z 15 různých izozymů cytochromu P450. U potkanů in vivo nebyla nalezena indukce CYP3A miltefosinem. Nelze tedy očekávat žádná interakce miltefosinu a léčivých přípravků, jako jsou antikoncepční hormony, které jsou metabolizovány CYP3A. V lidských hepatocytech lze prokázat pomalý metabolický rozklad, který vede k uvolňování cholinu fosfolipázou D podobně jako 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 mastné aldehyddehydrogenázy (FALDH).

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 Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

#### Akutní a chronická toxicita

Perorální podání miltefosinu u potkanů bylo spojeno s regresivními a/nebo progresivními poškozeními postihujícími zejména oči (degenerace sítnice), ledviny (akutní či chronická nefropatie) a orgánů s rychle se dělícími buňkami (atrofie/hyperplazie), stejně jako reprodukční orgány (atrofie). Tyto změny byly pozorovány po 8 týdnech léčby v dávkách 10 mg/kg/den, které

vedly k plazmatickým hladinám kolem 52 µg/ml. Potkaní mláďata byla senzitivnější než dospělí potkani, zejména k účinkům miltefosinu na oči a ledviny.

### Reprodukční toxicita

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

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

Embryotoxické 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 (Amesův test, DNA amplifikační test, test chromozomálních aberací in vitro, UDS-test in vivo/in vitro, orální mikronukleární test u myší 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 karcinogenní potenciál miltefosinu zprostředkovaný genotoxicitou. Studie karcinogenity nebyly provedeny.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolek:

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

#### Obal tobolek:

Želatina, oxid titaničitý, oxid železitý, čištěná voda

#### Potisk tobolek:

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

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňují se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let.



#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

##### Impavido 10 mg

Balení s 56 tobolkami zatavenými v 8 hliníkových blistrech, z nichž každý obsahuje 7 tobolek.

##### Impavido 50 mg

Balení s 28 a 56 tobolkami zatavenými ve 4 a 8 hliníkových blistrech, z nichž každý obsahuje 7 tobolek.

#### **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  
Německo

#### **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 (v zemi původu)**

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**

Říjen 2023

## **11. STAV PRESKRIPCE/POŽADAVEK LÉKÁRNY**

Pouze na lékařský předpis

Tento léčivý přípravek obsahuje látku, jejíž účinek v registrovaných indikacích není v lékařské vědě dosud obecně znám.