

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Impavido 10 mg Kapseln
Impavido 50 mg Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält:

Impavido 10 mg Kapseln
10 mg Miltefosin.

Impavido 50 mg Kapseln
50 mg Miltefosin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kapseln

Impavido 10 mg Kapseln
Weißes Pulver in einer roten, opaken Hartkapsel der Größe 3 mit weißem Aufdruck „PLB“ auf dem Unterteil und „MILT 10“ auf dem Oberteil.

Impavido 50 mg Kapseln
Weißes Pulver in einer roten, opaken Hartkapsel der Größe 2 mit weißem Aufdruck „PLB“ auf dem Unterteil und „MILT 50“ auf dem Oberteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der viszeralen Leishmaniasis verursacht durch *Leishmania donovani*.

Behandlung der kutanen Leishmaniasis verursacht durch *Leishmania brasiliensis* Komplex oder *Leishmania mexicana* Komplex.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung von Impavido Kapseln richtet sich nach dem Körpergewicht.

Viszerale Leishmaniasis

Die tägliche Dosis für Kinder ab 3 Jahren, Jugendliche und Erwachsene beträgt 1,5–2,5 mg/kg Körpergewicht gemäß der nachfolgenden Tabelle:

Körpergewicht	Tagesdosis	Anzahl Kapseln
9–11 kg	20 mg	2 Kapseln Impavido 10 mg
12–16 kg	30 mg	3 Kapseln Impavido 10 mg
17–20 kg	40 mg	4 Kapseln Impavido 10 mg
21–25 kg	50 mg	5 Kapseln Impavido 10 mg
26–31 kg	60 mg	6 Kapseln Impavido 10 mg
32–39 kg	80 mg	8 Kapseln Impavido 10 mg
über 40 kg	100 mg	2 Kapseln Impavido 50 mg

Aus klinischen Studien liegen keine Daten für Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 9 kg und mehr als 67 kg vor. Bei Patienten mit einem Körpergewicht oberhalb von 67 kg kann unter Überwachung der Verträglichkeit eine Erhöhung der Tagesdo-

sis auf 150 mg (3 Kapseln Impavido 50 mg) in Erwägung gezogen werden.

Kutane Leishmaniasis

Für Kinder ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg, Jugendliche und Erwachsene mit einem Körpergewicht von weniger als 45 kg beträgt die Tagesdosis 100 mg Miltefosin (2 Kapseln Impavido 50 mg).

Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 45 kg erhalten täglich 150 mg Miltefosin (3 Kapseln Impavido 50 mg).

Aus klinischen Studien mit Impavido bei kutaner Leishmaniasis liegen keine Daten für Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 30 kg vor. Eine Therapie unter Anwendung der für die viszerale Leishmaniasis empfohlenen Dosierungen kann jedoch in Erwägung gezogen werden.

Art der Anwendung

Impavido Kapseln sind zur oralen Anwendung vorgesehen.

Die Kapseln sollen zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Dosierungen von 2–8 Kapseln täglich sind auf 2–3 Einzeldosen aufzuteilen, die entweder morgens und abends oder morgens, mittags und abends eingenommen werden.

Die Behandlungsdauer beträgt 28 Tage. Immungeschwächte Patienten benötigen eventuell eine längere Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe.
- Bereits bestehende schwere Schädigung der Leber- oder der Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4).
- Sjögren-Larsson-Syndrom.
- Schwangerschaft und Frauen im gebärfähigen Alter, die während und bis zu 3 Monaten nach der Behandlung keine zuverlässige Verhütungsmaßnahme anwenden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Immungeschwächte Patienten

Bei immungeschwächten Patienten darf Impavido nur nach Versagen der Standardtherapie angewendet werden, da nur begrenzte Erfahrungen mit der therapeutischen Anwendung von Impavido bei solchen Patienten vorliegen.

Impavido wurde bei 39 HIV-Patienten mit einem mittleren Körpergewicht von 59 kg (Bereich 43–99 kg) in einer Dosis von 100 mg pro Tag zur Behandlung einer Leishmaniasis-Koinfektion eingesetzt, die nach einer medikamentösen Therapie wieder auftrat oder auf diese nicht ansprach. Nach einer mittleren Behandlungsdauer von 55 Tagen (Medianwert: 30 Tage, Spanne 4–732 Tage) sprachen 25 Patienten (65 %) auf die Therapie an; von diesen zeigten 16 Patienten (43 %) eine negative Parasitologie. 22 Patienten erhielten wenigstens einen weiteren Behandlungskurs mit ähnlicher Erfolgsrate und Verträglichkeit.

Kutane Leishmaniasis verursacht durch *Leishmania brasiliensis*

Die Ergebnisse einer klinischen Studie bei kutaner Leishmaniasis verursacht durch *Leishmania brasiliensis* deuten darauf hin, dass die Wirksamkeit von Impavido gegen diesen Krankheitserreger möglicherweise etwas geringer ist als gegen andere Leishmania-Spezies.

Leber- und Nierenfunktion

Die Behandlung mit Impavido kann zu einem Anstieg des Serumkreatinins und der Leberenzyme (Aspartat-Aminotransferase [AST], Alanin-Aminotransferase [ALT], alkalische Phosphatase [AP]) führen. In wenigen Fällen wurde zudem über einen Anstieg der Harnsäurekonzentration im Blut berichtet, teils mit vorübergehender Gichtsymptomatik. Die Leber- und Nierenfunktion sind wöchentlich zu kontrollieren. Bei Patienten mit klinisch signifikanter Abnormalität der Nierenfunktion sollte die Überwachung bis zur Normalisierung fortgeführt werden.

Patienten mit schwerer Schädigung der Leber- oder Nierenfunktion wurden nicht untersucht (siehe auch Abschnitt 4.3). Ausreichende Daten von Patienten mit leichten und mittelschweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen liegen nicht vor. Patienten mit Leberwerten (AST, ALT, AP), die 3-fach und mit Nierenwerten (Serumkreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff [Blood Urea Nitrogen, BUN]), die 1,5-fach über dem Normalbereich lagen, wurden in der klinischen Studie ausgeschlossen.

Gastrointestinale Störungen

Erbrechen und Durchfall sind mögliche Nebenwirkungen einer Therapie mit Impavido (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, bei längerem Andauern dieser Symptome für eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu sorgen, um eine Dehydratation und damit die Gefahr einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion zu vermeiden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Impavido nicht einnehmen.

Männliche Fertilität

Spermatogenese

In einer klinischen Studie zur Untersuchung des Effektes von Impavido auf die Spermatogenese wurde eine Verringerung der Samenparameter (Ejakulatvolumen, Gesamtspermienzahl, Spermienkonzentration, Spermienmorphologie, Spermienmotilität) beobachtet (siehe Abschnitt 4.6).

Fortpflanzungsfähigkeit

Die Auswirkungen dieser Befunde auf die männliche Fortpflanzungsfähigkeit sind nicht bekannt. Bislang vorliegende begrenzte Daten zu Fortpflanzungsraten von 300 männlichen Patienten, die in klinischen Studien über 4 Wochen mit bis zu 200 mg Impavido pro Tag behandelt wurden, ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fortpflanzungsrate.

Okuläre Veränderungen

Okuläre Veränderungen sind bekannte Symptome der Leishmaniasis. In Fallbe-

richten, hauptsächlich aus dem südasiatrischen Raum, überwiegend bei der Behandlung der Post-Kala-Azar dermalen Leishmaniasis (PKDL), traten jedoch Komplikationen am Auge auf, z.B. ein- oder beidseitige Keratitis und Sehstörungen (teils dauerhaft), nachdem Miltefosin über einige Tage oder mehrere Wochen angewendet wurde. In den meisten dieser Fälle wurde Miltefosin zur Behandlung einer PKDL über einen Zeitraum von 12 Wochen angewendet, also über die zur Behandlung der viszeralen Leishmaniasis empfohlene Anwendungsdauer von 28 Tagen hinaus. Patienten, welche okuläre Komplikationen unter Miltefosin entwickelten und mit topischen Glucocorticoiden behandelt wurden, zeigten in veröffentlichten Fallberichten eine Verbesserung der Symptome.^{1,2,3}

Vor Beginn der Behandlung sollten eine Augenuntersuchung erwogen und die Vorgeschichte von Augenerkrankungen erfasst werden. Im Falle einer aktuellen oder vorherigen Augenerkrankung sollten der Nutzen und die Risiken einer Behandlung mit Miltefosin sorgfältig abgewogen und, wenn möglich, der Rat eines Augenarztes eingeholt werden. Alle Patienten sollten vor Beginn der Behandlung darüber informiert werden, dass sie im Falle von Augenproblemen (z. B. gerötete Augen, Augenschmerzen, verschwommenes Sehen) Miltefosin absetzen und unverzüglich ihren behandelnden Arzt kontaktieren.

Falls Komplikationen im Bereich der Augen auftreten und ein Zusammenhang mit Miltefosin nicht ausgeschlossen werden kann, sollte Miltefosin unverzüglich abgesetzt und ggf. eine alternative Behandlung der Leishmaniasis eingeleitet werden. Da Miltefosin eine sehr lange Halbwertszeit besitzt, kann es vorkommen, dass die okulären Veränderungen auch nach Absetzen von Miltefosin nicht ohne Behandlung abheilen. Daher sollte in diesen Fällen ein Augenspezialist hinzugezogen werden, um mögliche dauerhafte Schädigungen zu vermeiden. Siehe auch Abschnitte 4.8 und 4.9.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über Cytochrom P450 metabolisiert oder anderweitig glucuronidiert oder konjugiert werden, unwahrscheinlich sind. Jedoch kann die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit häufig verwendeten Arzneimitteln nicht völlig ausgeschlossen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Miltefosin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Impavido ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen

im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 3 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Erbrechen und Durchfall sind sehr häufige Nebenwirkungen einer Therapie mit Impavido und können die Wirksamkeit einer oralen Kontrazeption beeinträchtigen. Die Patientin ist von ihrem Arzt dementsprechend zu informieren. Sofern erforderlich, müssen geeignete alternative kontrazeptive Maßnahmen angewendet werden.

Die Patientin ist aufzufordern, sich bei jedwem Verdacht auf Schwangerschaft unverzüglich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, um einen Schwangerschaftstest durchzuführen. Sofern dieser Test positiv ausfällt, müssen Arzt und Patientin die für diese Schwangerschaft bestehenden Risiken besprechen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Miltefosin in die Muttermilch übergeht. Impavido darf während der Stillzeit nicht verabreicht werden, andernfalls ist während der Behandlung und für 3 Monate danach abzustellen.

Fertilität

In einer offenen, unkontrollierten, klinischen Studie mit 58 männlichen Patienten mit kutaner oder mukosaler Leishmaniose, die über 28 Tage Impavido in einer Dosierung von 2,5 mg/kg/Tag erhalten hatten, wurden die Auswirkungen von Impavido auf die Spermatogenese untersucht. Es wurde eine Verringerung der Samenparameter (Ejakulatvolumen, Gesamtspermienzahl, Spermienkonzentration, Spermienmorphologie, Spermienmotilität) beobachtet. Bei allen Parametern, mit Ausnahme der Spermienkonzentration, waren die beobachteten Verringerungen bei den meisten betroffenen Patienten reversibel und besserten sich innerhalb von 3 bis 6 Monaten. Eine Verringerung der Spermienkonzentration von > 50 % blieb bei bis zu 26 % der Patienten bestehen. Verringerungen bis zur unteren Normgrenze der Spermienkonzentration (< 20 Millionen/ml) blieben bei bis zu 8 % der Patienten bestehen. Gemäß Protokoll wurden die Samenparameter bei keinem Patienten länger als 6 Monate bestimmt. Die Auswirkung von Impavido auf die Spermatogenese kann für eine unbekannte Dauer anhalten (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3).

Es wurden keine klinisch bedeutsamen Veränderungen der Serumtestosteron- oder FSH-Konzentrationen beobachtet.

In einer Beobachtungsstudie mit 33 männlichen Patienten, die Impavido erhielten, wurde über eine Verringerung des Ejakulatvolumens, vorübergehendes Fehlen von Ejakulat und Druckempfindlichkeit des Skrotums berichtet. Bei allen Patienten waren die Nebenwirkungen nach Abschluss der Therapie mit Impavido reversibel (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3).

Die Auswirkungen dieser Befunde auf die männliche Fortpflanzungsfähigkeit sind nicht bekannt. Bislang vorliegende begrenzte Daten zu Fortpflanzungsraten von 300 männlichen Patienten, die in klinischen Studien über 4 Wochen mit bis zu 200 mg Impavido pro Tag behandelt wurden, erga-

ben jedoch keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fortpflanzungsrate.

In Studien an Ratten zeigten sich nach Behandlung mit Miltefosin Hodenatrophien und eine Beeinträchtigung der Fertilität. Diese Befunde waren innerhalb einer Erholungszeit von 10 Wochen reversibel. Siehe auch Abschnitt 5.3

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Impavido kann unerwünschte Wirkungen, wie z. B. Übelkeit, verursachen, wodurch die Fähigkeit des Patienten, sich zu konzentrieren oder angemessen zu reagieren, beeinträchtigt werden kann. In solchen Fällen sollten Patienten davon absehen, Fahrzeuge zu fahren oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Häufigste Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind vorübergehende gastrointestinale Störungen, Erbrechen, Durchfall, Übelkeit und Erhöhung der Leberenzyme und des Serumkreatinins. Diese Effekte sind in der Regel mild bis moderat und vorübergehend oder reversibel nach Therapieende und erfordern daher keinen Behandlungsabbruch oder eine Dosisreduktion.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

In klinischen Studien und bei der therapeutischen Anwendung wurden die folgenden Nebenwirkungen beobachtet:

Siehe obenstehende Tabelle auf Seite 3

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ein spezifisches Antidot gegen Miltefosin ist nicht bekannt.

Gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust) sind im Falle einer akuten Überdosierung zu erwarten. Bei substanzialer Überdosierung können Nebenwirkungen auf Leber, Nieren- und Retinafunktion nicht ausgeschlossen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiprotozoenmittel, ATC Code: P01CX

Antileishmaniale Aktivität

Miltefosin hat in vitro und in Tiermodellen eine ausgeprägte antileishmaniale Aktivität. In Testsystemen mit Promastigoten und Amastigoten war Leishmania donovani mit

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

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

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

MedDRA Systemorganklassen	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Thrombozytopenie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit				Akute Gicht (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen*						Keratitis, Keratopathie, akute Skleritis, Uveitis, okuläre Hyperämie, Sehverschlechterung bis hin zur Blindheit (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Durchfall, Übelkeit		Unterleibsschmerzen			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					Stevens-Johnson-Syndrom	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						Skrotumschmerz, Spermavolumen herabgesetzt, Ejakulation ausbleibend, Epididymitis (siehe Abschnitt 4.6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						Unwohlsein, Ermüdung
Untersuchungen	Erhöhung der Leberenzyme (AST, ALT, AP)	Erhöhung von BUN und Kreatinin				Harnsäure im Blut erhöht (siehe Abschnitt 4.4)

* die meisten Fälle zu Augenerkrankungen wurden bei der Behandlung einer PKDL gemeldet

ED₅₀-Konzentrationen von etwa 1 µmol/l die empfindlichste Spezies. Bei Promastigoten nahm die Empfindlichkeit in folgender Reihenfolge ab: *Leishmania donovani* > *Leishmania aethiopica* > *Leishmania tropica* > *Leishmania panamensis* > *Leishmania mexicana* > *Leishmania major*. Bei Amastigoten war die Reihenfolge: *Leishmania donovani* > *Leishmania aethiopica* > *Leishmania tropica* > *Leishmania mexicana* > *Leishmania panamensis* > *Leishmania major*.

Wirkmechanismus

Der spezifische Wirkmechanismus von Miltefosin bei Leishmaniasis ist unbekannt. Unter anderem kann Miltefosin den Metabolismus von Phospholipiden in den Zellmembranen von Parasiten hemmen.

Kardiale Elektrophysiologie

Die Wirkung von Miltefosin auf das QTc-Intervall wurde bei 42 erwachsenen Patienten untersucht, die 28 Tage lang die empfohlene Dosierung, Impavido 50 mg dreimal täglich, erhielten. Es wurden keine wesentliche Erhöhung (d.h. 20 ms) oder andere Anzeichen einer Verlängerung des korrigierten QTc-Intervalls (QTcF) gegenüber dem Ausgangswert beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Wegen der hämolytischen Wirkung von Miltefosin nach intravenöser Verabreichung

können keine Studien am Menschen zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe durchgeführt werden. Bei Hunden und Ratten wurde jedoch eine absolute Bioverfügbarkeit von 82 % beziehungsweise 94 % ermittelt mit t_{max}-Werten von 4 bis 48 h.

Verteilung

Miltefosin wird im Körper weit verteilt, jedoch ohne Anzeichen für eine Melanin-Bindung in Pigment-enthaltenden Geweben. Der Transfer in die Plazenta sowie die Ausscheidung in die Milch sind nicht untersucht worden, finden vermutlich aber statt.

Pharmakokinetische Parameter

Daten aus pharmakokinetischen Studien mit gesunden Probanden liegen nicht vor. Die nachfolgende Tabelle fasst die Ergebnisse von Studien mit Patienten mit viszeraler Leishmaniasis zusammen. Aufgrund der Schwere der Erkrankung war, insbesondere bei Kindern, eine Blutentnahme nur begrenzt

möglich. Daher konnte nur ein Teil der typischen pharmakokinetischen Parameter bestimmt werden.

Siehe untenstehende Tabelle

Nach wiederholter Gabe war die Akkumulation der Plasmakonzentration bei Kindern geringer als bei Erwachsenen. Es wurden keine relevanten Geschlechtsunterschiede bei den pharmakokinetischen Parametern beobachtet.

Biotransformation

Verteilungsstudien in Ratten mit radioaktiv markiertem Miltefosin zeigten die höchste Aufnahme von Radioaktivität in den Nieren, der Leber und der Milz. Die langsame Elimination der Radioaktivität aus den Geweben (Halbwertszeiten 6–8 Tage) lässt sich teilweise mit dem Metabolismus von Miltefosin und dem Einbau des markierten Cholinfragments in die physiologischen Lipide erklären.

Parameter	Erwachsene	Kinder
t _{max}	8–24 Stunden	(nicht bestimmt)
Plasmakonzentration nach wiederholter Gabe	C _{max,Tag 23} = 70 µg/ml (Dosierung: 100 mg/Tag)	C _{min,Tag 26–28} = 24 µg/ml *) (Dosierung: 2,5 mg/kg/Tag)
t _{1/2} (terminal)	150–200 Stunden	180 Stunden
Exkretion (Urin, Tag 23)	< 0,2 % der applizierten Dosis	(nicht bestimmt)

*) Die Plasmakonzentrationen wurden vor Dosierung an den Tagen 26–28 bestimmt; nach wiederholter Gabe ist nur eine geringe Fluktuation der Konzentrationen zu erwarten.

In vitro wurde mit 15 verschiedenen P450-Isoenzymen kein oxidativer Metabolismus beobachtet. In vivo wurde bei Ratten keine CYP3A-Induktion festgestellt. Somit ist keine Wechselwirkung zwischen Miltefosin und Arzneimitteln, wie z. B. kontrazeptiven Hormonen, zu erwarten, die durch CYP3A metabolisiert werden. Ein langsamer metabolischer Abbau wurde in humanen Hepatozyten nachgewiesen. Dieser führt über eine Phospholipase-D-artige Spaltung des Miltefosinmoleküls zur Freisetzung von Cholin. Das Fettalkohol-haltige Fragment von Miltefosin kann nach Oxidation zu Palmitinsäure am Fettsäurenmetabolismus teilnehmen. Diese Oxidation ist bei Patienten mit Sjögren-Larsson-Syndrom aufgrund eines genetischen Defekts der Fattaldehyddehydrogenase blockiert.

Elimination

Präklinische und klinische Studien lassen vermuten, dass nur ein sehr geringer Anteil der verabreichten Dosis in Form des unveränderten Wirkstoffs ausgeschieden wird. Vielmehr sind Cholin und Cholin-haltige Metabolite die wahrscheinlichsten Ausscheidungsprodukte.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Studien mit Miltefosin sind an Mäusen, Ratten, Hunden und Kaninchen durchgeführt worden. Nebenwirkungen, die bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, jedoch als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren:

Akute und chronische Toxizität

Die orale Verabreichung von Miltefosin war bei Ratten mit regressiven und/oder progressiven Läsionen verbunden, insbesondere an Augen (Retinadegeneration), Nieren (akute beziehungsweise chronische Nephropathie) und Organen mit sich rasch teilenden Zellgeweben (Atrophie/Hyperplasie) sowie den Reproduktionsorganen (Atrophie). Diese Veränderungen wurden nach 8-wöchiger Behandlung mit Dosierungen von 10 mg/kg/Tag beobachtet, die Plasmaspiegel des Wirkstoffs von etwa 52 µg/ml ergaben. Juvenile Ratten waren gegenüber den Miltefosin-induzierten Effekten empfindlicher als erwachsene Ratten, insbesondere an den Augen und Nieren.

Reproduktionstoxikologie

Hodenatrophie und eine beeinträchtigte Fertilität wurde bei Ratten nach oralen Dosierungen von täglich 8,25 mg/kg beobachtet. Diese Befunde waren innerhalb einer Erholungszeit von 10 Wochen reversibel, vgl. auch Abschnitt 4.6.

Reproduktionstoxikologische Studien an Ratten während der frühen embryonalen Entwicklung (bis zum Tag 7 der Schwangerschaft) weisen nach Miltefosin-Dosierungen von 1,2 mg/kg/Tag und höher auf ein embryotoxisches, fetotoxisches und teratogenes Risiko hin.

Embryo- und fetotoxische Befunde wurden auch beim Kaninchen nach oraler Gabe von Miltefosin (2,4 mg/kg/Tag und höher) während der Phase der Organogenese beobachtet.

Mutagenität/Kanzerogenität

In 6 von 7 Mutagenitätsprüfungen (AMES-Salmonellen-Test, DNA-Amplifikationstest, Chromosomenaberrationstest in vitro, UDS-Test in vivo/in vitro, oraler Maus-Micronucleustest in vivo) waren die Tests mit Miltefosin negativ. Der V-79-„Mammalian-Cell-HPRT“-Genmutationstest zeigte einen Anstieg der Mutantenhäufigkeit ohne Dosisabhängigkeit. Bei Berücksichtigung der Ergebnisse sämtlicher Mutagenitätstests wird der einzige positive Befund im V-79-HPRT-Test als toxikologisch nicht relevant bezüglich eines mutagenen Risikos beim Menschen angesehen.

Die Ergebnisse der Mutagenitätstests schließen ein genotoxisch verursachtes kanzerogenes Potential von Miltefosin aus. Kanzerogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Hochdisperses Siliciumdioxid, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Talkum, Magnesiumstearat.

Kapselhülle:

Gelatine, Titandioxid, Eisen(III)oxid, gereinigtes Wasser.

Drucktinte:

Bestehend aus Schellack, Ethanol, Propylenglykol, Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Impavido 10 mg

Packung mit 56 Kapseln, eingesiegelt in 8 Aluminium/Aluminium-Blisterstreifen mit jeweils 7 Kapseln.

Impavido 50 mg

Packungen mit 28 und 56 Kapseln, eingesiegelt in 4 beziehungsweise 8 Aluminium/Aluminium-Blisterstreifen mit jeweils 7 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Auftragsannahme (Sales & Distribution):

Tel.: +49 2843 90260
E-Mail: info@paesel-lorei.de

Medizinische Anfragen (Medical Information & Drug Safety):

Tel.: +49 228 710027-73
E-Mail: drugsafety@paesel-lorei.de

Produktinformation in mehreren Sprachen (Product information in multiple languages):

www.miltefosine-impavido.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Impavido 10 mg: 56589.00.00

Impavido 50 mg: 56589.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. November 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
14. März 2013

10. STAND DER INFORMATION

September 2024

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung für die zugelassenen Indikationen in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

