

**Milteforan<sup>®</sup>**

Miltefosina 20mg/ml

▶ Nunca fue tan fácil

Evidencias clínicas  
**con miltefosina**

**Virbac**

## La eficacia y seguridad de Milteforan<sup>®</sup> están demostradas por una amplia experiencia de uso en la práctica clínica y avaladas por un extenso número de estudios clínicos

Referencia del estudio	Nº perros tratados		Nº total perros
	Milteforan <sup>®</sup>	Controles	
<b>Miró y cols</b> Veterinary Dermatology 2009; 20:397-404. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2009.00824.x <i>Estudio controlado, multicéntrico, Milteforan<sup>®</sup> + alopurinol vs. antimonioato de meglumina + alopurinol</i>	37	36	73
<b>Bianciardi y cols</b> Proceedings 4 <sup>th</sup> WorldLeish Congress Lucknow, India. Febrero 2009; p.15 <i>Estudio aleatorizado, multicéntrico con Milteforan<sup>®</sup></i>	22	-	22
<b>Bianciardi y cols</b> Toxicologic Pathology [online publication] DOI: 10.1177/0192623309344088 <i>Estudio clinicopatológico comparativo de seguridad renal de Milteforan<sup>®</sup> vs. antimonioato de meglumina</i>	4	4	8
<b>Mateo y cols</b> Parasitol Res 2009 Jul; 105(1):155-62 <i>Estudio controlado, aleatorizado, multicéntrico de Milteforan<sup>®</sup> vs. antimonioato de meglumina</i>	60	59	119
<b>Manzillo y cols</b> Parasites & Vectors 2009; 2(Suppl 1):S6 <i>Presentación de un caso tratado con Milteforan<sup>®</sup> + alopurinol</i>	1	-	1
<b>Manna y cols</b> Parasites & Vectors 2015; 8:289 <i>Estudio de seguimiento a largo plazo de Milteforan<sup>®</sup> + alopurinol frente a antimonioato de meglumina + alopurinol en perros con leishmaniosis</i>	9	9	18
<b>Manna y cols</b> Veterinary Journal 2008; Sep 23 [epub ahead of print] <i>Estudio de eficacia con Milteforan<sup>®</sup> + alopurinol</i>	28	-	28
<b>Manna y cols</b> Cytokine 2008; 44:288-92 <i>Estudio de eficacia con Milteforan<sup>®</sup> + alopurinol</i>	20	-	20
<b>Woerly y cols</b> Parasitol Res 2009 Aug; 105(2):463-9 <i>Estudio abierto, multicéntrico con Milteforan<sup>®</sup></i>	96	-	96
<b>Albrizio y cols</b> 6 <sup>th</sup> World Congress on Leishmaniasis Toledo, España. 16-20 mayo 2017 [póster] <i>Estudio de seguridad comparativo y aleatorizado de dos posologías de Milteforan<sup>®</sup> frente a antimonioato de meglumina</i>	6 + 6	5	17

<b>Referencia del estudio</b>	<b>Nº perros tratados</b>		<b>Nº total perros</b>
	<b>Milteforan<sup>®</sup></b>	<b>Controles</b>	
<b>Paradies y cols</b> 6 <sup>th</sup> World Congress on Leishmaniasis Toledo, España. 16-20 mayo 2017 [póster] <i>Estudio comparativo de tolerancia y eficacia de dos posologías de Milteforan<sup>®</sup></i>	18 + 16	-	34
<b>De Mari y cols</b> 6 <sup>th</sup> World Congress on Leishmaniasis Toledo, España. 16-20 mayo 2017 [póster] <i>Estudio de un solo grupo sobre la eficacia clínica y reducción de la carga parasitaria (actividad leishmanicida) con Milteforan<sup>®</sup></i>	36	-	36
<b>De Mari y cols</b> 6 <sup>th</sup> World Congress on Leishmaniasis Toledo, España. 16-20 mayo 2017 [póster] <i>Estudio de un solo grupo sobre la reducción de la infectividad evaluada con xenodiagnóstico con Milteforan<sup>®</sup></i>	36	-	36
<b>Dos Santos y cols</b> Parasites & Vectors 2019; 12:79 DOI 10.1186/s13071-019-3323-0 <i>Estudio de un solo grupo sobre eficacia clínica, carga de parásitos e infectividad con Milteforan<sup>®</sup></i>	35	-	35
<b>TOTAL</b>	<b>439</b>	<b>104</b>	<b>543</b>

---

## Eficacia clínica y parasitológica

---

Alta eficacia clínica de Milteforan <sup>®</sup>	7
Alta eficacia clínica de Milteforan <sup>®</sup> equivalente a la de antimonioato de meglumina	8
Alta eficacia parasitológica de Milteforan <sup>®</sup> equivalente a la de antimonioato de meglumina	9
Alta eficacia clínica de Milteforan <sup>®</sup> en combinación con alopurinol	10
Alta eficacia parasitológica de Milteforan <sup>®</sup> en combinación con alopurinol	11
Alta eficacia clínica de Milteforan <sup>®</sup> + alopurinol equivalente a la de antimonioato de meglumina + alopurinol	12
Eficacia parasitológica de Milteforan <sup>®</sup> + alopurinol asociada a la función inmunitaria	13
Eficacia de Milteforan <sup>®</sup> en combinación con alopurinol en leishmaniosis con manifestaciones atípicas	14
Evaluación favorable de Milteforan <sup>®</sup> por los veterinarios	15
Alta eficacia clínica de Milteforan <sup>®</sup> correlacionada con una alta eficacia parasitológica	16
Reducción de la infectividad asociada a una alta eficacia clínica con Milteforan <sup>®</sup>	17
Eficacia clínica asociada a reducción de la carga de parásitos y a reducción de la infectividad determinada mediante xenodiagnóstico	18

---

## Excelente tolerancia y seguridad

---

Milteforan <sup>®</sup> no se asocia a la lesión tubular grave observada con antimonioato de meglumina	20
Milteforan <sup>®</sup> no se asocia al aumento de creatinina observado con antimonioato de meglumina	21
Milteforan <sup>®</sup> no se asocia al aumento de gamma glutamil transferasa observado con antimonioato de meglumina	22
Milteforan <sup>®</sup> se asocia a una baja frecuencia de efectos adversos relacionados con el fármaco	23
Milteforan <sup>®</sup> se asocia a una baja frecuencia de efectos adversos relacionados con el fármaco, que no difiere de la de antimonioato de meglumina	24
Milteforan <sup>®</sup> en una nueva posología se asocia a menos efectos adversos que antimonioato de meglumina sobre los parámetros del seminograma	25
Milteforan <sup>®</sup> en una nueva posología se asocia a menos efectos adversos que con la posología estándar	26

---

## Comodidad de uso

---

Las características de absorción y eliminación de Milteforan <sup>®</sup> son adecuadas para la administración oral una sola vez al día	28
El potencial terapéutico de Milteforan <sup>®</sup> se alcanza con tan solo 28 días de administración	29
1 ml/10 kg de peso corporal administrado con la comida	30
La comodidad de uso facilita un muy buen cumplimiento del tratamiento	31

**Milteforan<sup>®</sup>**

Miltefosina 20mg/ml

▶ Nunca fue tan fácil

Eficacia clínica  
y parasitológica

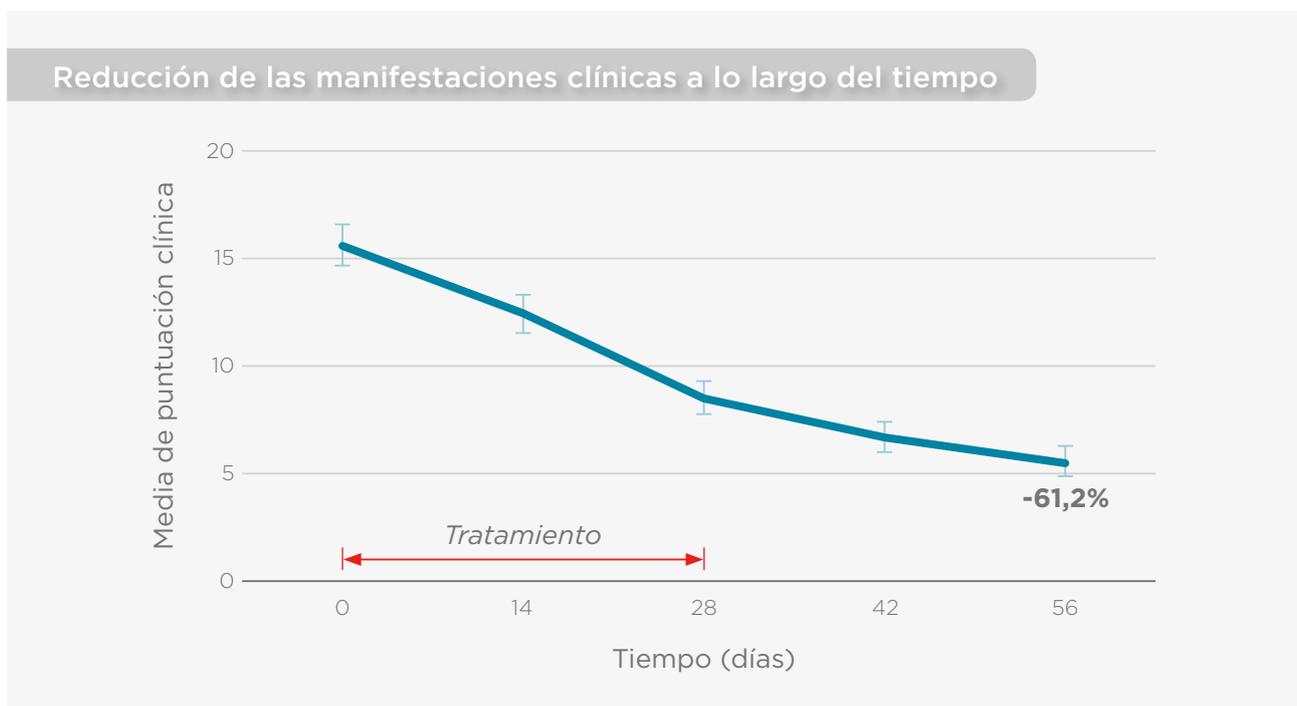
## Eficacia en estudio a gran escala

### Alta eficacia clínica de Milteforan<sup>®</sup>

Se llevó a cabo un ensayo multicéntrico, abierto, en 96 perros con leishmaniosis natural, que fueron tratados por vía oral con 2 mg/kg de Milteforan<sup>®</sup> una vez al día durante 28 días, con un seguimiento cada 2 semanas hasta los 56 días de estudio.

Las puntuaciones clínicas mostraron una disminución lineal durante los 28 días de tratamiento. La mejoría continuó, aunque de manera ligeramente más lenta en los 28 días siguientes. El efecto observado fue altamente significativo ( $p < 0,0001$ ).

El porcentaje medio de reducción de la puntuación clínica fue del 61,2%.



Woerly V · Maynard L · Sanquer A · Eun HM

*Clinical efficacy and tolerance of miltefosine in the treatment of canine leishmaniosis*

Parasitol Res 2009 Aug; 105(2):463-9

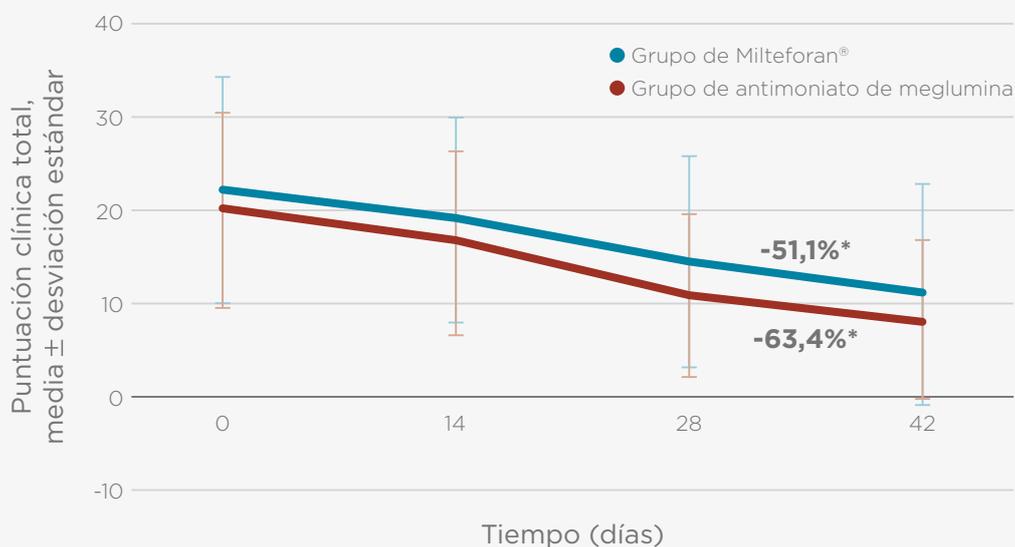
## Equivalente a antimonioato de meglumina

### Alta eficacia clínica de Milteforan<sup>®</sup> equivalente a la de antimonioato de meglumina

Se evaluó en 90 perros con leishmaniosis natural la eficacia del tratamiento durante 28 días con Milteforan<sup>®</sup> 2 mg/kg/día vía oral en comparación con el de antimonioato de meglumina 50 mg/kg/12 h o 100 mg/kg/día vía subcutánea. Se efectuó un seguimiento durante 6 semanas, con exámenes cada 2 semanas.

La media de las puntuaciones clínicas totales disminuyó de manera significativa durante todo el estudio en los dos grupos de tratamiento ( $p < 0,0001$ ). En el día 42, la reducción de la puntuación clínica era del 51,5% con Milteforan<sup>®</sup> y del 63,4% con antimonioato de meglumina, sin diferencias significativas entre los fármacos. La evolución clínica fue excelente o buena en el 52% y 68% de los animales, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas.

Evolución de las puntuaciones clínicas totales medias a lo largo del tiempo



\*Diferencia no significativa

$p < 0,0001$

Mateo M · Maynard L · Vischer C · Bianciardi P · Miró G

Comparative study on the short term efficacy and adverse effects of miltefosine and meglumine antimoniate in dogs with natural leishmaniosis

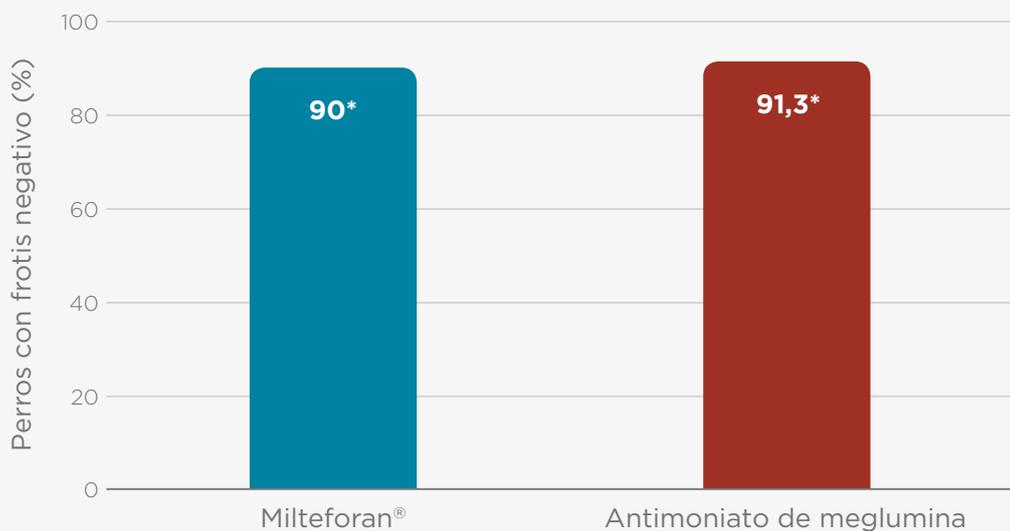
Parasitol Res 2009 Jul; 105(1):155-62

## Equivalente a antimonioato de meglumina

### *Alta eficacia parasitológica equivalente a la de antimonioato de meglumina*

A los 42 días se observó un elevado porcentaje de perros con frotis de médula ósea negativos (90% con Milteforan<sup>®</sup>, 91,3% con antimonioato de meglumina), sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas al respecto entre los dos grupos.

#### Resultados del examen parasitológico de médula ósea a los 42 días



\*Diferencia no significativa

$p=1,0$

**Mateo M · Maynard L · Vischer C · Bianciardi P · Miró G**

*Comparative study on the short term efficacy and adverse effects of miltefosine and meglumine antimoniate in dogs with natural leishmaniosis*

Parasitol Res 2009 Jul; 105(1):155-62

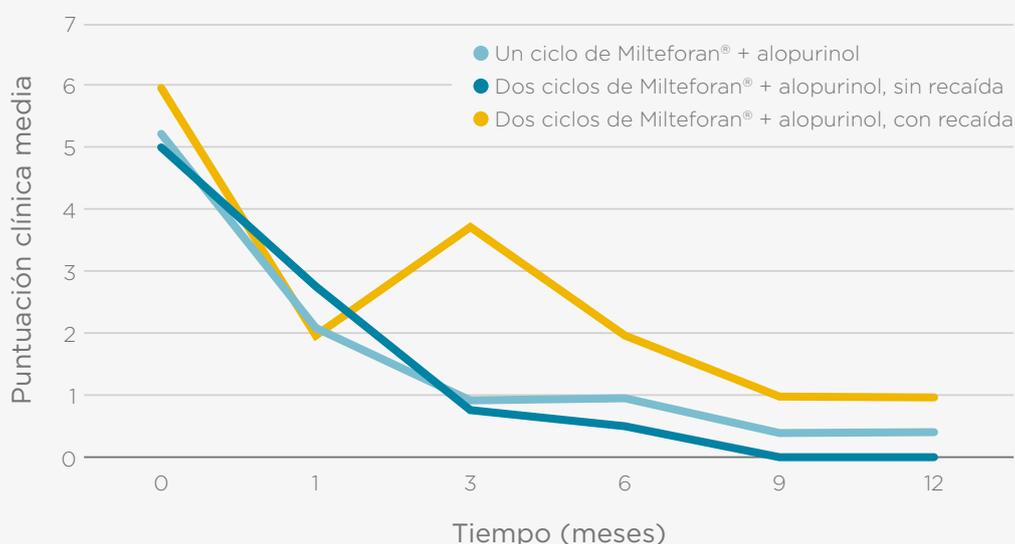
## Excelente eficacia en combinación con alopurinol

### Alta eficacia clínica de Milteforan<sup>®</sup> en combinación con alopurinol

Se estudió un grupo de 28 perros con leishmaniosis que fueron tratados con Milteforan<sup>®</sup> 2 mg/kg/día por vía oral junto con alopurinol 10 mg/kg/día por vía oral, durante 30 días, seguido de alopurinol solo durante 1 año. En 8 perros (cuatro de los cuales presentaron recaídas), se utilizó un segundo ciclo de Milteforan<sup>®</sup> en un plazo de seis meses tras el primer ciclo. Se excluyeron del análisis dos perros que murieron por insuficiencia renal poco después del diagnóstico y otros dos que presentaron algún efecto secundario del tratamiento.

El primer ciclo de tratamiento con Milteforan<sup>®</sup> y alopurinol produjo una mejoría clínica muy notable. La adición de un segundo ciclo a los 6 meses aportó una resolución completa al año en los animales que no habían recaído, y una disminución de la puntuación clínica en los que sí habían sufrido una recaída.

Evolución de la puntuación clínica según el tratamiento



## Excelente eficacia en combinación con alopurinol

### *Alta eficacia parasitológica en combinación con alopurinol*

El examen mediante PCR en tiempo real mostró una carga parasitaria muy elevada en aspirados de nodos linfáticos (media, 3823,01 DNA de parásito/QI), que disminuyó drásticamente en el primer mes y continuó haciéndolo luego, aunque no se llegó a observar una eliminación completa del parásito.

Evolución de la carga parasitaria en nodos linfáticos durante el tratamiento

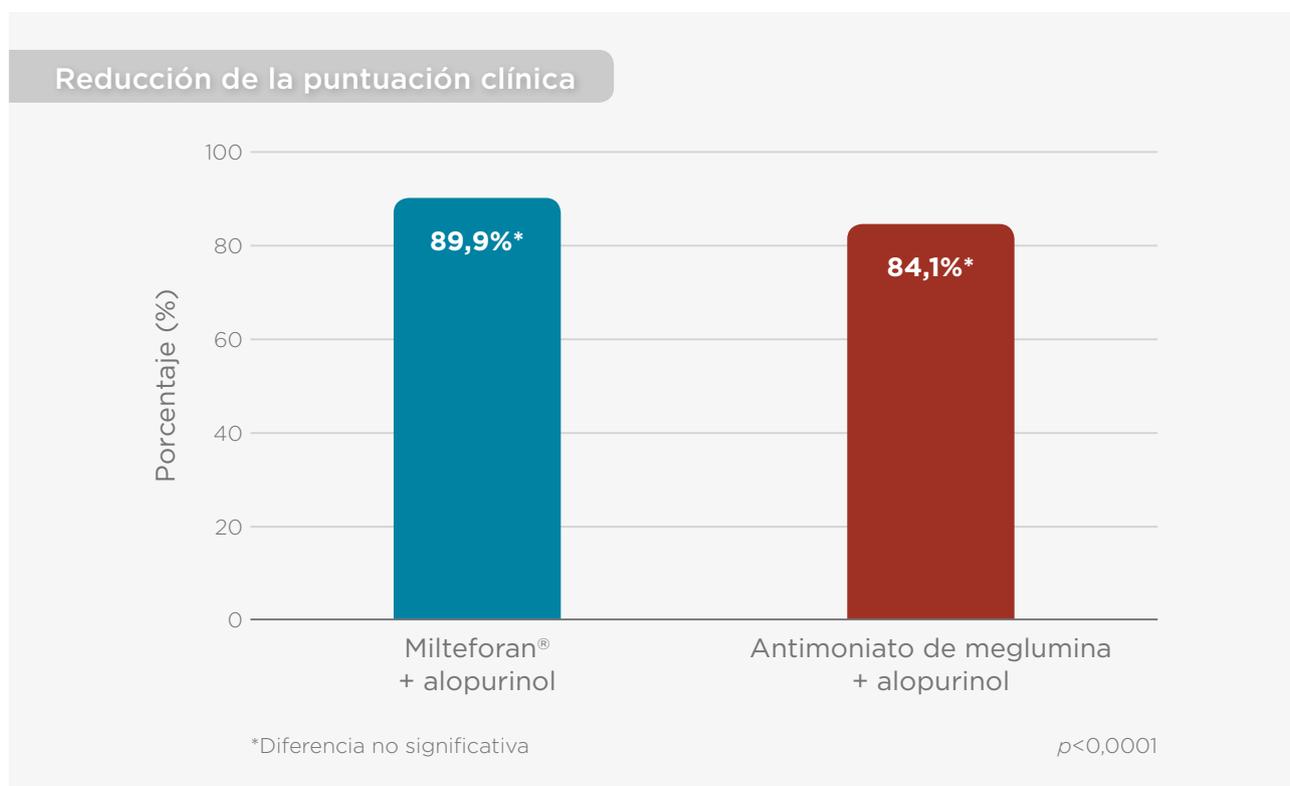


## Equivalente a antimonioato de meglumina en el uso combinado con alopurinol

### **Alta eficacia clínica de Milteforan<sup>®</sup> + alopurinol equivalente a la de antimonioato de meglumina + alopurinol**

Se realizó un estudio de campo clínico, multicéntrico (15 centros), internacional (Francia, Italia, España), controlado, en 73 perros con signos clínicos de leishmaniosis y pruebas parasitológicas y serológicas positivas que fueron tratados durante 28 días con Milteforan<sup>®</sup> (2 mg/kg oral una vez al día) + alopurinol (10 mg/kg oral dos veces al día; 7 meses) o con antimonioato de meglumina (50 mg/kg vía subcutánea dos veces al día) + alopurinol (misma dosis).

A lo largo de los 7 meses de estudio se observó una reducción significativa de la puntuación clínica total en ambos grupos ( $p < 0,0001$ ). En el día 196, el porcentaje medio de reducción de las puntuaciones clínicas fue del 89,9% (84,0-95,8) en el grupo de Milteforan<sup>®</sup> + alopurinol; esta cifra fue superior al 84,1% (75,7-92,5) observado en el grupo de antimonioato de meglumina + alopurinol, aunque la diferencia no era estadísticamente significativa.



**Miró G · Oliva I · Cruz C · Cañavate C · Mortarino M · Vischer C · Bianciardi P**

*Multicentric, controlled clinical study to evaluate effectiveness and safety of miltefosine and allopurinol for canine leishmaniosis*

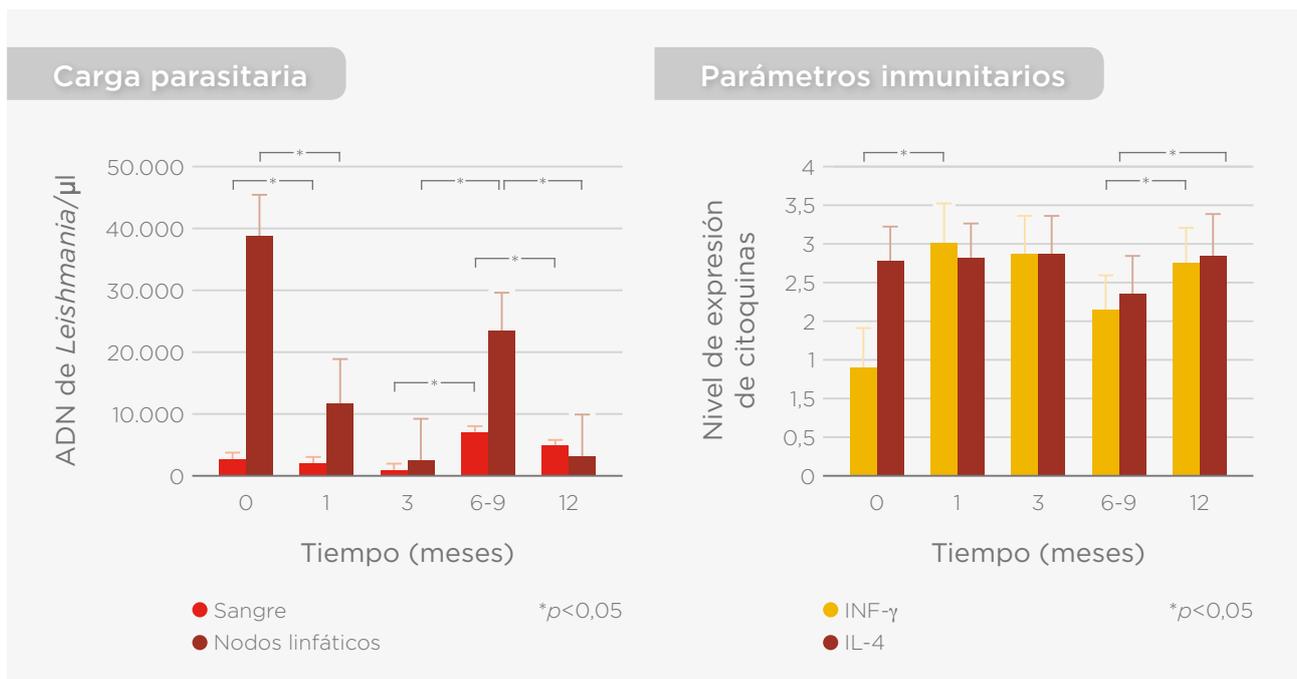
Veterinary Dermatology 2009; 20:397-404 · DOI: 10.1111/j.1365-3164.2009.00824.x

## Eficacia asociada a la función inmunitaria

### *Eficacia parasitológica de Milteforan<sup>®</sup> + alopurinol asociada a la función inmunitaria*

Se estudiaron 20 perros con leishmaniosis que fueron tratados durante un mes con una combinación de Milteforan<sup>®</sup> oral 2 mg/kg/día, y alopurinol oral (10 mg/kg/día). Este último fármaco se mantuvo durante el resto del período de observación de 12 meses. Se evaluó la respuesta clínica y parasitológica, así como la evolución de la función inmunitaria, mediante la determinación de los valores de los mRNA de IFN- $\gamma$  y de IL-4.

Se obtuvo una respuesta clínica y parasitológica en 18 de los 20 perros. La reducción/aumento de la carga parasitaria en esos animales fue paralela a una mejora/empeoramiento de los valores inmunológicos a lo largo de todo el periodo de estudio.



Manna L · Reale S · Picillo E · Vitale F · Gravino AE

*Interferon-gamma (INF- $\gamma$ ), IL-4 expression levels and Leishmania DNA load as prognostic markers for monitoring response to treatment of leishmaniotic dogs with miltefosine and allopurinol.*

Cytokine 2008; 44:288-92

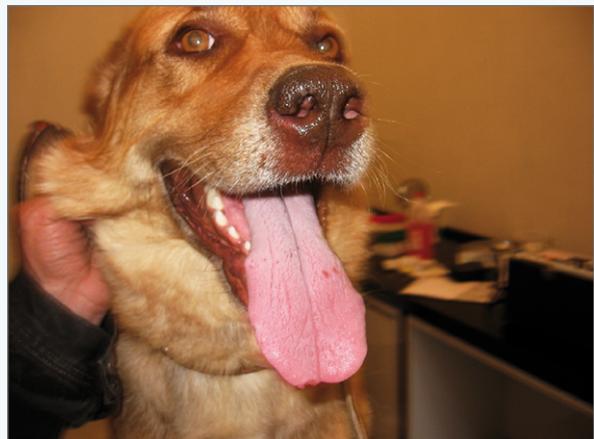
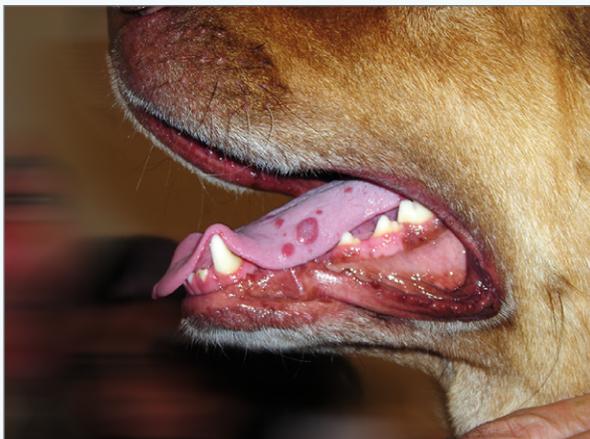
## Eficacia en manifestaciones atípicas

### ***Eficacia de Milteforan<sup>®</sup> en combinación con alopurinol en leishmaniosis con manifestaciones atípicas***

Un perro de cuatro años presentó múltiples lesiones linguales rojas y nodulares, junto con diarrea, falta de apetito e hipersalivación. Se estableció un diagnóstico de infección por *Leishmania infantum* mediante inmunofluorescencia indirecta e identificación del parásito en las lesiones linguales y en aspirados medulares. Se efectuó tratamiento con Milteforan<sup>®</sup> oral, 2 mg/kg una vez al día durante cuatro semanas y alopurinol oral, 10 mg/kg dos veces al día durante seis meses.

Al final del tratamiento, se observó una remisión completa de todos los signos clínicos. No se produjeron efectos adversos.

#### **Lesiones linguales rojas nodulares antes del tratamiento y resolución completa tras la administración de Milteforan<sup>®</sup> y alopurinol**



**Manzillo VF · Paparcone R · Cappiello S · De Santo R · Bianciardi P · Oliva G**

*Resolution of tongue lesions caused by Leishmania infantum in a dog treated with the association miltefosine-allopurinol*

Parasites & Vectors 2009; 2(Suppl 1):S6

## Excelente valoración de los veterinarios

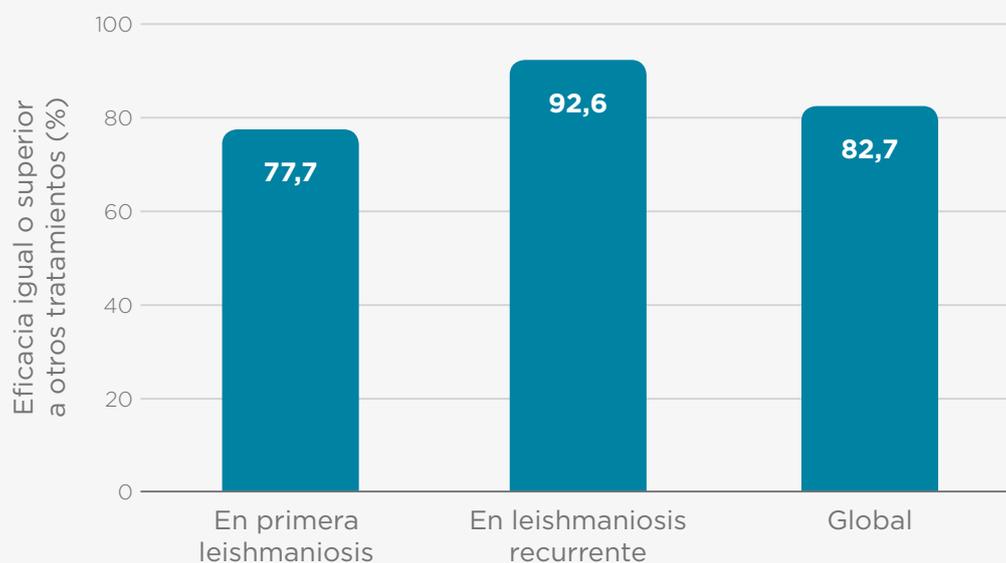
### *Evaluación favorable de Milteforan<sup>®</sup> por los veterinarios*

Se llevó a cabo un ensayo multicéntrico, abierto, en 96 perros con leishmaniosis natural, que fueron tratados por vía oral con 2 mg/kg de Milteforan<sup>®</sup> una vez al día durante 28 días, con un seguimiento cada 2 semanas hasta los 56 días de estudio.

Se pidió a los veterinarios que evaluaran empíricamente la eficacia del tratamiento en comparación con otros fármacos con los que tenían experiencia previa. Dicha experiencia incluía el uso de antimonio de meglumina + alopurinol en el 65,9% de los casos, antimonio de meglumina solo en el 29,3% y otras pautas con o sin antimonio de meglumina en el 4,9%.

En el 82,7% de los perros tratados con Milteforan<sup>®</sup>, se consideró que la eficacia había sido igual o superior a la de los demás tratamientos para la leishmaniosis. Este porcentaje era del 77,7% para los perros con una primera leishmaniosis y del 92,6% en los casos de leishmaniosis recurrente.

Valoración de la eficacia de Milteforan<sup>®</sup> por los veterinarios



Woerly V · Maynard L · Sanquer A · Eun HM

*Clinical efficacy and tolerance of miltefosine in the treatment of canine leishmaniosis*

Parasitol Res 2009 Aug; 105(2):463-9

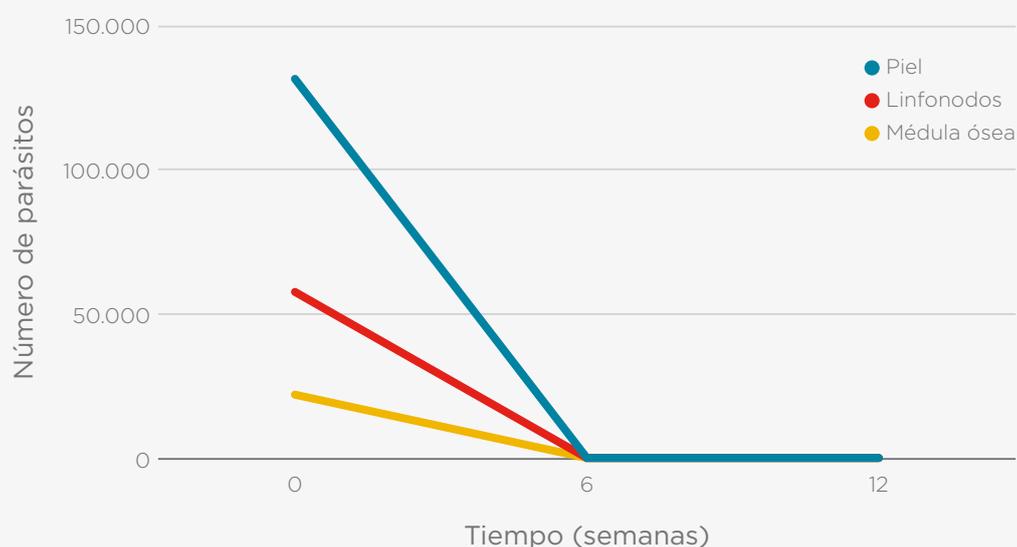
## Correlación de eficacia clínica y parasitológica

### **Alta eficacia clínica de Milteforan<sup>®</sup> correlacionada con una alta eficacia parasitológica**

Se trató a 36 perros (19 machos, 17 hembras, 2-5 años de edad) con una dosis estándar de Milteforan<sup>®</sup> de 2 mg/kg/día durante 28 días. En un seguimiento de 12 semanas se evaluó la puntuación clínica y la reducción de la carga parasitaria (actividad leishmanicida) mediante qPCR en muestras de linfonodos, médula ósea y piel.

Milteforan<sup>®</sup> mostró una gran eficacia clínica con reducción significativa de la puntuación clínica de un 70% ( $p < 0,001$ ), correlacionada con una reducción de la carga parasitaria, tanto en la piel (de 5,12  $\log_{10}$  parásitos a 3,23) como en los linfonodos (de 4,76 a 3,17) y en la médula ósea (de 4,35 a 2,98), con un aumento significativo del número de perros con negativización a lo largo del tiempo.

#### Carga parasitaria determinada mediante qPCR



De Mari K · Avino VC · Nogueira FS · Menz I · Moreira MABM · Pereira-Chioccola VL  
Romariz APPL · Molla LM

*Clinical efficacy and tolerance of Milteforan<sup>®</sup> in the treatment of canine visceral leishmaniasis in naturally infected dogs with L. infantum (syn chagasi)*

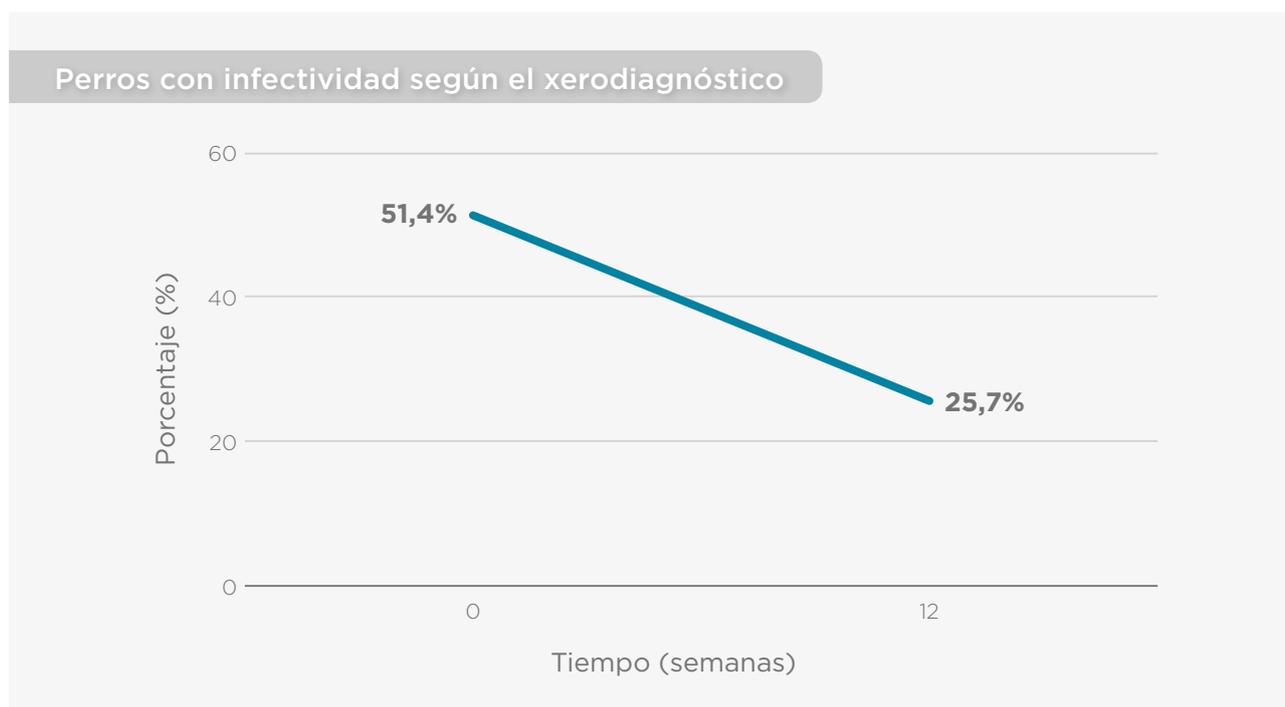
6<sup>th</sup> World Congress on Leishmaniasis. Toledo, España. 16-20 mayo 2017 [póster]

## Gran reducción de la infectividad con Milteforan<sup>®</sup>

### Reducción de la infectividad asociada a una alta eficacia clínica con Milteforan<sup>®</sup>

Se incluyeron 36 perros con leishmaniosis que fueron tratados con una dosis estándar de Milteforan<sup>®</sup> de 2 mg/kg/día durante 28 días, sin grupo control y con un seguimiento de 12 semanas. El criterio de eficacia en cuanto a la infectividad fue la reducción de la transmisión a través de una reducción o ausencia de las variantes de promastigotes en el intestino del vector utilizado para el xenodiagnóstico. Se evaluó también la puntuación clínica.

El porcentaje de perros infecciosos para flebótomos en la semana 0 fue del 51,4% y se redujo al 25,7% en la semana 12. Además, el 92% de los animales negativos en la semana 12 presentaron una reducción de la puntuación clínica, de un promedio del 67%.



De Mari K · Avino VC · Nogueira FS · Menz I · Moreira MABM · Pereira-Chioccola VL  
Hiramoto R · Galvis-Ovallos F · Galati EAB · De Andrade AJ · Da Silva MD · Romariz APPL  
Molla LM · Dal Bo CMR

*Evaluation of the potential of infectivity of dogs with visceral leishmaniasis and treated with miltefosine by using a xenodiagnosis*

6<sup>th</sup> World Congress on Leishmaniasis. Toledo, España. 16-20 mayo 2017 [póster]

## Eficacia clínica y reducción de la carga parasitaria y de infectividad

### *Eficacia clínica asociada a reducción de la carga parasitaria y a reducción de la infectividad determinada mediante xenodiagnóstico*

Se estudiaron 35 perros (18 machos, 17 hembras) con infección natural de leishmaniosis. Se les aplicó tratamiento con Milteforan<sup>®</sup> en dosis estándares de 2 mg/kg/día durante 28 días, sin grupo control y con un seguimiento de 12 semanas. Se evaluó a intervalos prefijados la puntuación clínica, así como la carga parasitaria total mediante citología y qPCR, y la transmisibilidad al vector mediante xenodiagnóstico.

A las 12 semanas, se observó una mejora paralela de los tres parámetros de eficacia.

#### A las 12 semanas

Perros con remisión clínica (reducción de puntuación clínica)	94,2%
Porcentaje de reducción de la carga parasitaria (qPCR)	98,7%
Perros con ausencia de infectividad (xerodiagnóstico)	74,2%

**Milteforan<sup>®</sup>**

Miltefosina 20mg/ml

▶ Nunca fue tan fácil

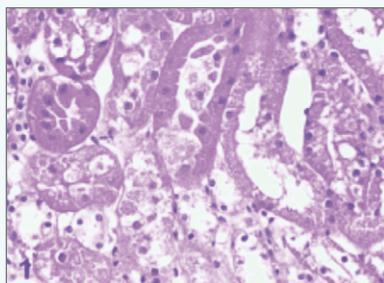
Excelente tolerancia  
y seguridad

## Seguridad renal vs. antimonioato de meglumina: histología

### ***Milteforan***<sup>®</sup> **no se asocia a la lesión tubular grave observada con antimonioato de meglumina**

En dos grupos de 4 perros sanos cada uno, se examinaron los posibles efectos sobre la histología renal de la administración durante 28 días de una solución oral de Milteforan<sup>®</sup> a dosis de 2 mg/kg una vez al día, en comparación con antimonioato de meglumina a dosis de 100 mg/kg vía subcutánea una vez al día. Los animales fueron seguidos durante otros 28 días, y se les practicaron biopsias renales.

Ninguno de los exámenes microscópicos realizados en los perros tratados con Milteforan<sup>®</sup> mostró lesión renal alguna, mientras que todos los animales tratados con antimonioato de meglumina presentaron una lesión tubular grave, caracterizada por necrosis de células tubulares y apoptosis.



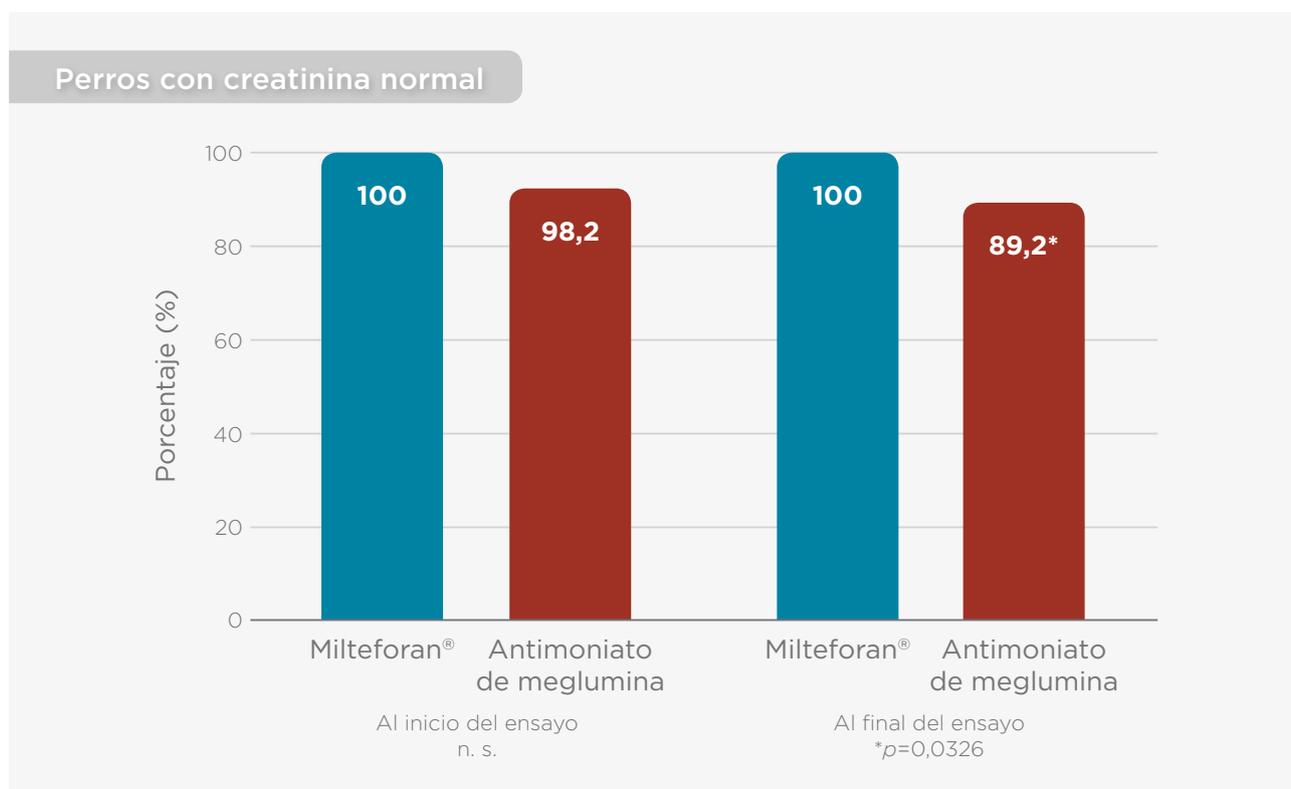
**Microfotografía a 400 aumentos, con tinción de hematoxilina y eosina en la que se observan células tubulares necróticas en la lámina tubular con núcleos picnóticos, en un perro al que se administró antimonioato de meglumina**

## Seguridad renal y hepática vs. antimonioato de meglumina

### **Milteforan<sup>®</sup> no se asocia al aumento de creatinina observado con antimonioato de meglumina**

Se evaluó en 112 perros con leishmaniosis natural la seguridad del tratamiento durante 28 días con Milteforan<sup>®</sup> 2 mg/kg/día oral en comparación con el de antimonioato de meglumina 50 mg/kg/12 h o 100 mg/kg/día vía subcutánea. Se efectuó un seguimiento durante 6 semanas, con exámenes cada 2 semanas. Al inicio del estudio, los valores de creatinina eran comparables en los perros de ambos grupos ( $p > 0,05$ ).

El porcentaje de perros que presentaron un aumento de las concentraciones de creatinina al final del ensayo (día 42) respecto al valor basal fue significativamente superior en el grupo de antimonioato de meglumina (10,8%) en comparación con el grupo de Milteforan<sup>®</sup>, en el que no se observó un aumento de la creatinina en ninguno de los animales (0%,  $p = 0,0326$ ).



Mateo M · Maynard L · Vischer C · Bianciardi P · Miró G

Comparative study on the short term efficacy and adverse effects of miltefosine and meglumine antimoniate in dogs with natural leishmaniosis

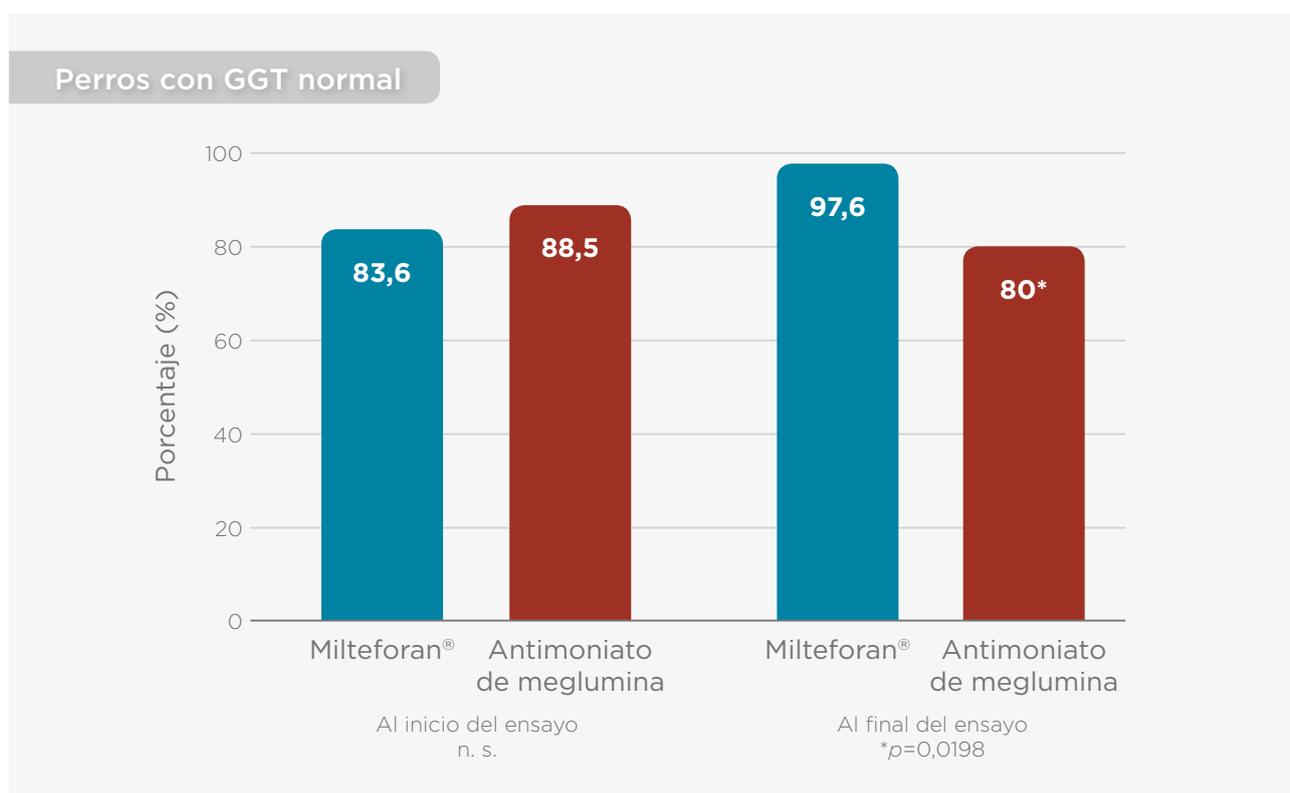
Parasitol Res 2009 Jul; 105(1):155-62

## Seguridad renal y hepática vs. antimonio de meglumina

### **Milteforan<sup>®</sup> no se asocia al aumento de gamma glutamil transferasa observado con antimonio de meglumina**

Al inicio de este estudio de seguridad, los valores de gamma glutamil transferasa eran comparables en los perros de ambos grupos ( $p>0,05$ ).

El porcentaje de perros que presentaron un aumento de las concentraciones de gamma glutamil transferasa al final del ensayo (día 42) respecto al valor basal fue significativamente superior en el grupo de antimonio de meglumina (20%) en comparación con el grupo de Milteforan<sup>®</sup> (2,4%,  $p=0,0198$ ).



Mateo M · Maynard L · Vischer C · Bianciardi P · Miró G

Comparative study on the short term efficacy and adverse effects of miltefosine and meglumine antimoniate in dogs with natural leishmaniosis

Parasitol Res 2009 Jul; 105(1):155-62

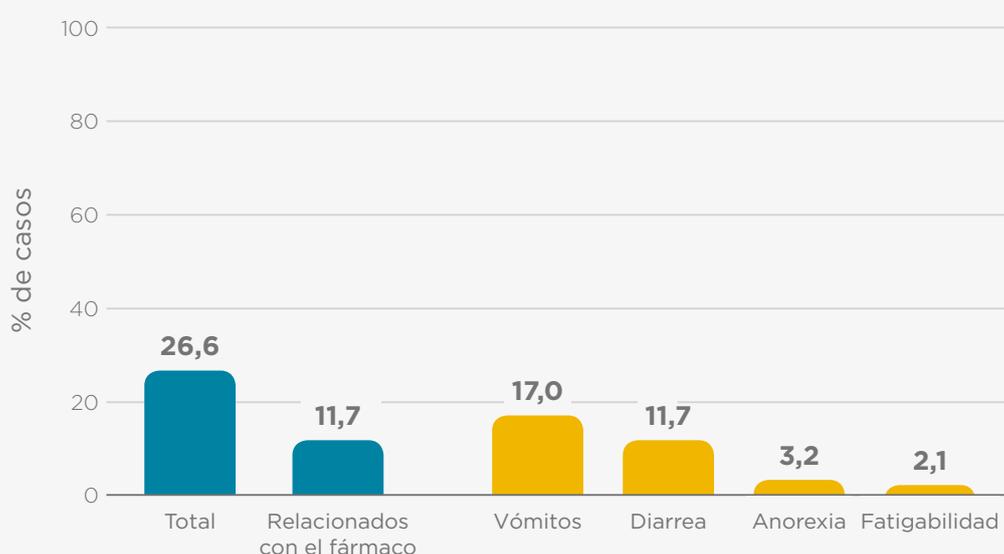
## Baja frecuencia de efectos adversos en estudio a gran escala

### **Milteforan<sup>®</sup> se asocia a una baja frecuencia de efectos adversos relacionados con el fármaco**

Se llevó a cabo un ensayo multicéntrico, abierto, en 96 perros con leishmaniosis natural que fueron tratados por vía oral con 2 mg/kg de Milteforan<sup>®</sup> una vez al día durante 28 días, con un seguimiento cada 2 semanas hasta los 56 días de estudio.

Los efectos adversos fueron poco frecuentes y se dieron en 25/94 perros (26,6%), si bien tan solo en 11/94 (11,7%) hubo efectos adversos probablemente relacionados con la medicación. Los más frecuentes fueron los gastrointestinales, en especial vómitos, que fueron transitorios, autolimitados y reversibles.

Principales efectos adversos durante el tratamiento con Milteforan<sup>®</sup>



Woerly V · Maynard L · Sanquer A · Eun HM

*Clinical efficacy and tolerance of miltefosine in the treatment of canine leishmaniosis*

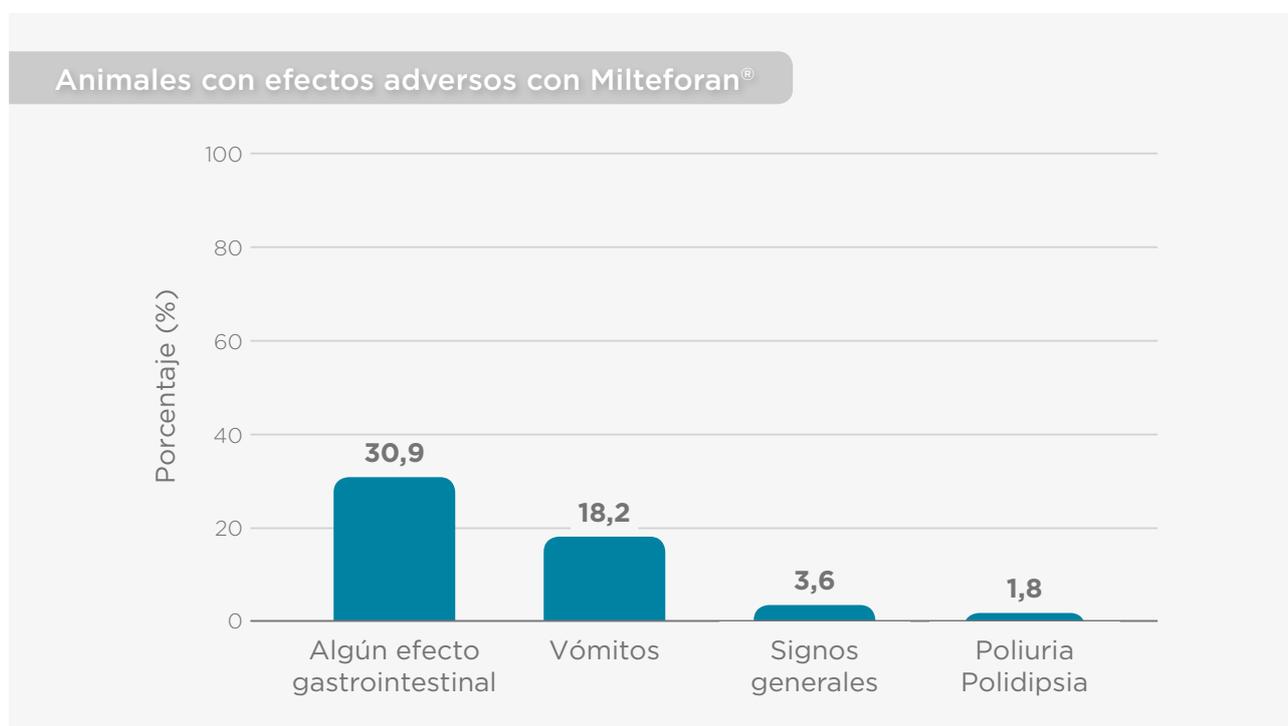
Parasitol Res 2009 Aug; 105(2):463-9

## Equivalente a antimonioato de meglumina

### **Milteforan<sup>®</sup> se asocia a una baja frecuencia de efectos adversos relacionados con el fármaco, que no difiere de la de antimonioato de meglumina**

Tal como se describe en las páginas 20 y 21, el estudio evaluó en 112 perros con leishmaniosis natural la seguridad del tratamiento durante 28 días con Milteforan<sup>®</sup> 2 mg/kg/día oral en comparación con el de antimonioato de meglumina 50 mg/kg/12 h o 100 mg/kg/día vía subcutánea. Se efectuó un seguimiento durante 6 semanas, con exámenes cada 2 semanas.

El número de perros con efectos adversos relacionados con la medicación no presentó diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,0581$ ) entre los dos grupos (17 casos [30,9%] con Milteforan<sup>®</sup> frente a 9 [15,8%] con antimonioato de meglumina). En ambos casos, los efectos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales, sobre todo los vómitos.



Mateo M · Maynard L · Vischer C · Bianciardi P · Miró G

*Comparative study on the short term efficacy and adverse effects of miltefosine and meglumine antimoniate in dogs with natural leishmaniosis*

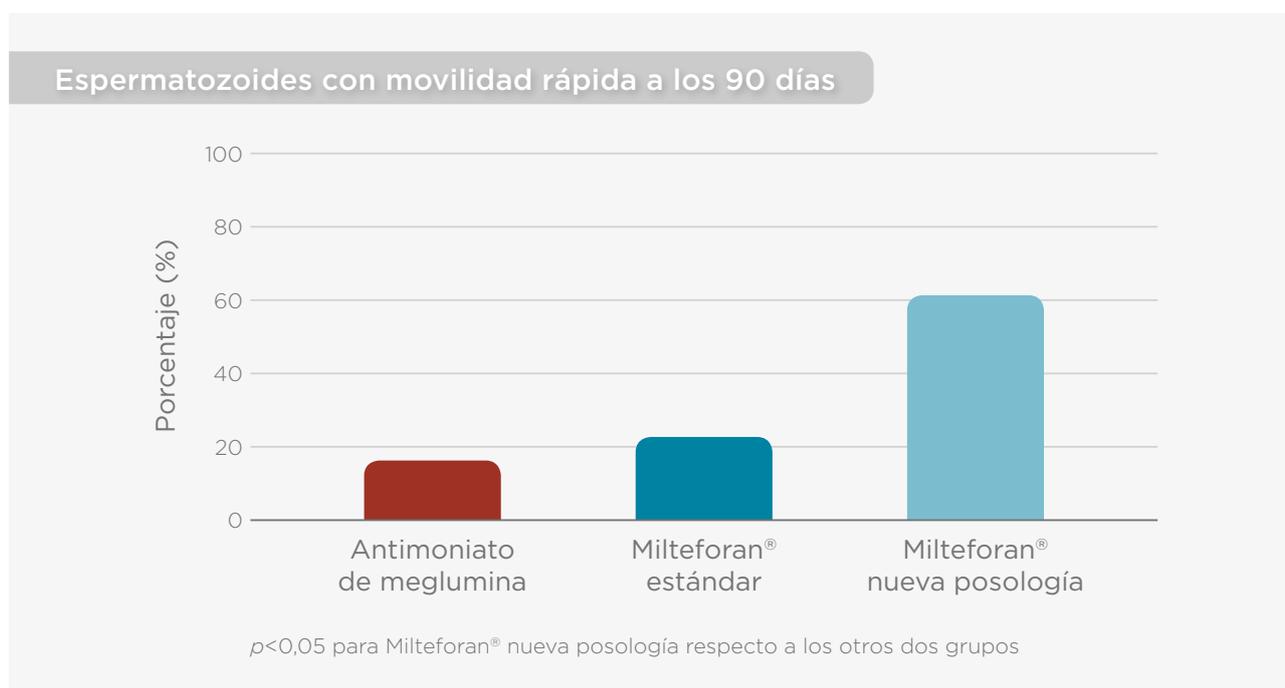
Parasitol Res 2009 Jul; 105(1):155-62

## Mejor seminograma que antimonioato de meglumina

### **Milteforan<sup>®</sup> en una nueva posología se asocia a menos efectos adversos que antimonioato de meglumina sobre los parámetros del seminograma**

Un total de 17 perros machos con leishmaniosis fueron asignados aleatoriamente a tres grupos de tratamiento: antimonioato de meglumina 100 mg/kg/día, 26 días (n=5), Milteforan<sup>®</sup> estándar 2 mg/kg/día, 28 días (n=6), Milteforan<sup>®</sup> nueva posología 1,2 mg/kg/día, 5 días seguido de 2,5 mg/kg/día, 25 días (n=6). En todos los grupos se administró también alopurinol. Se realizaron exámenes del semen con un seguimiento de 180 días.

Milteforan<sup>®</sup> indujo menos alteraciones morfológicas de los espermatozoides y se asoció a mejores resultados de concentración, movilidad total, movilidad progresiva y otros parámetros cinéticos de los espermatozoides en comparación con antimonioato de meglumina. La nueva posología de Milteforan<sup>®</sup> produjo mejores resultados que la posología estándar.



**Estudio preliminar** Virbac recomienda emplear la posología indicada en el SPC

Albrizio M · Paradies P · Sasanelli M · Iarussi F · Capogna A · Paradies R · Oliva G · De Mari K  
McGahie D · Aiudi G

*Seminal parameters in dogs treated for canine leishmaniasis: a comparative randomized field study between miltefosine and meglumine antimoniate protocols*

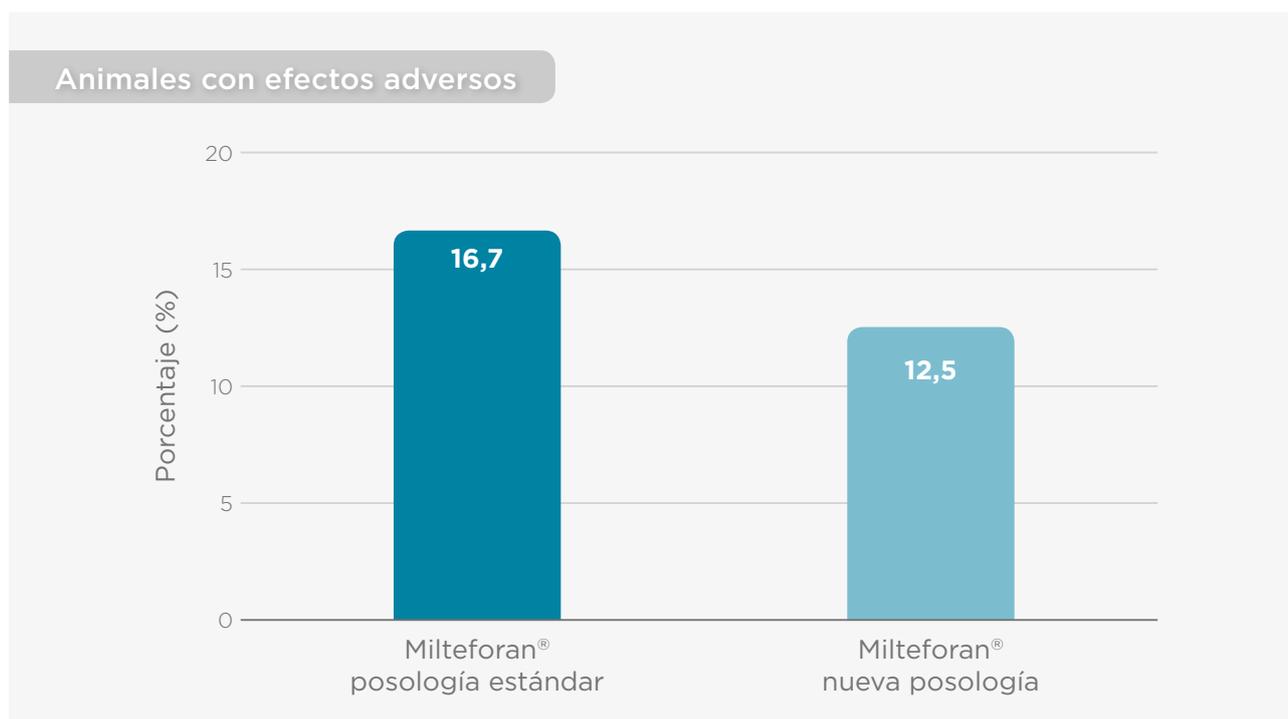
6<sup>th</sup> World Congress on Leishmaniasis. Toledo, España. 16-20 mayo 2017 [póster]

## Menos efectos adversos con una nueva posología de Milteforan<sup>®</sup>

### **Milteforan<sup>®</sup> en una nueva posología se asocia a menos efectos adversos que con la posología estándar**

Se estudiaron 34 perros que fueron asignados a dos grupos de tratamiento: Milteforan<sup>®</sup> estándar 2 mg/kg/día, 28 días (n=18), Milteforan<sup>®</sup> nueva posología 1,2 mg/kg/día, 5 días seguido de 2,5 mg/kg/día, 25 días (n=16). En los dos grupos se administró también alopurinol.

Los efectos adversos, que consistieron principalmente en diarrea o vómitos leves en los primeros días, se dieron en un 12,5% de los animales con la nueva pauta posológica y en un 16,7% con la posología estándar.



**Estudio preliminar** Virbac recomienda emplear la posología indicada en el SPC

Paradies P · Iarussi F · Capogna A · Paradies R · Albrizio M · Foglia V · Oliva G · De Mari K  
McGahie D · Aiudi G · Sasanelli M

*Tolerance and clinical efficacy of two dosing miltefosine regimens associated with allopurinol, in the treatment of canine leishmaniasis: a randomized field study*

6<sup>th</sup> World Congress on Leishmaniasis. Toledo, España. 16-20 mayo 2017 [póster]

**Milteforan<sup>®</sup>**

Miltefosina 20mg/ml

▶ Nunca fue tan fácil

Comodidad de uso

## La vía oral evita los inconvenientes de la vía parenteral

### **Las características de absorción y eliminación de Milteforan® son adecuadas para la administración oral una sola vez al día**

Se han realizado múltiples estudios de farmacocinética de Milteforan® en animales de laboratorio y específicamente en el perro. En ellos se ha evaluado la absorción por vía oral, las concentraciones plasmáticas, la permanencia en el plasma, la distribución en el organismo y la eliminación urinaria y fecal.

Los datos obtenidos indican una absorción oral muy alta, que permite su uso por esta vía. Además, la eliminación lenta del fármaco facilita la administración única diaria, manteniendo con ello unas concentraciones plasmáticas suficientemente elevadas como para producir sus efectos terapéuticos.

Los datos sugieren también un metabolismo amplio pero muy lento, y una ausencia de metabolismo de primer paso hepático.

Parámetro farmacocinético	
<b>Biodisponibilidad absoluta</b>	<b>94%</b>
Tiempo hasta alcanzar la concentración máxima tras dosis única	4 - 48 h
<b>Semivida de eliminación terminal</b>	<b>153 h (6,3 días)</b>
<i>Tras administración repetida (28 días)</i>	
Aclaramiento plasmático	3,40 ml/kg/h
Aclaramiento por excreción fecal	10%
Aclaramiento por excreción urinaria	0,03%
Fracción de extracción corporal total (para un perro de 10 kg)	0,06%
Índice de acumulación con 2 mg/kg/día	7,65
Concentración máxima	32.582 ng/ml

**Bianciardi P · Brovida C · Valente M · Aresu L · Cavicchioli L · Vischer C · Giroud L · Castagnaro M**  
*Administration of miltefosine and meglumine antimoniate in healthy dogs: clinicopathological evaluation of the impact on the kidneys.*

Toxicologic Pathology - online publication · DOI: 10.1177/0192623309344088

## Periodo de tratamiento breve

### ***El potencial terapéutico de Milteforan<sup>®</sup> se alcanza con tan solo 28 días de administración***

Se realizó un estudio de campo clínico, multicéntrico, aleatorizado y comparativo en 22 perros con signos clínicos de leishmaniosis y resultados parasitológicos positivos, mediante RT-QPCR en médula ósea y sangre periférica. Los perros fueron tratados con Milteforan<sup>®</sup> oral a dosis de 2 mg/kg/día durante 56 días en comparación con tan solo 28 días. Se realizaron seguimientos periódicos cada 14 días durante 8 semanas.

Con ambas duraciones del tratamiento, se produjo una disminución significativa de las puntuaciones clínicas a los 56 días ( $p < 0,001$ ).

No hubo diferencias significativas entre las dos duraciones del tratamiento en cuanto al porcentaje de cambio de la puntuación clínica a los 28 días ( $p = 0,79$ ) ni a los 56 días ( $p = 1,0$ ). Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a los parámetros de hematología y bioquímica ( $p > 0,05$ ). La reducción de la carga parasitaria no mostró tampoco diferencias significativas entre las dos duraciones del tratamiento ( $p > 0,05$ ).

Parámetro de valoración	Significación de la diferencia 28 días vs 56 días de tratamiento
Cambio de puntuación clínica a los 28 días	$p = 0,79$
Cambio de puntuación clínica a los 56 días	$p = 1,0$
Variables hematológicas	$p > 0,05$
Variables bioquímicas	$p > 0,05$
Reducción de la carga parasitaria	$p > 0,05$

#### **Bianciardi P · Oliva G · Vischer C**

*Multi-centric, randomised and comparative clinical field study to evaluate the efficacy and safety of miltefosine administered for 28 days or 56 days*

Proceedings 4<sup>th</sup> WorldLeish Congress. Lucknow, India. Febrero 2009; p.15

## 1 ml/10 kg de peso corporal administrado con la comida

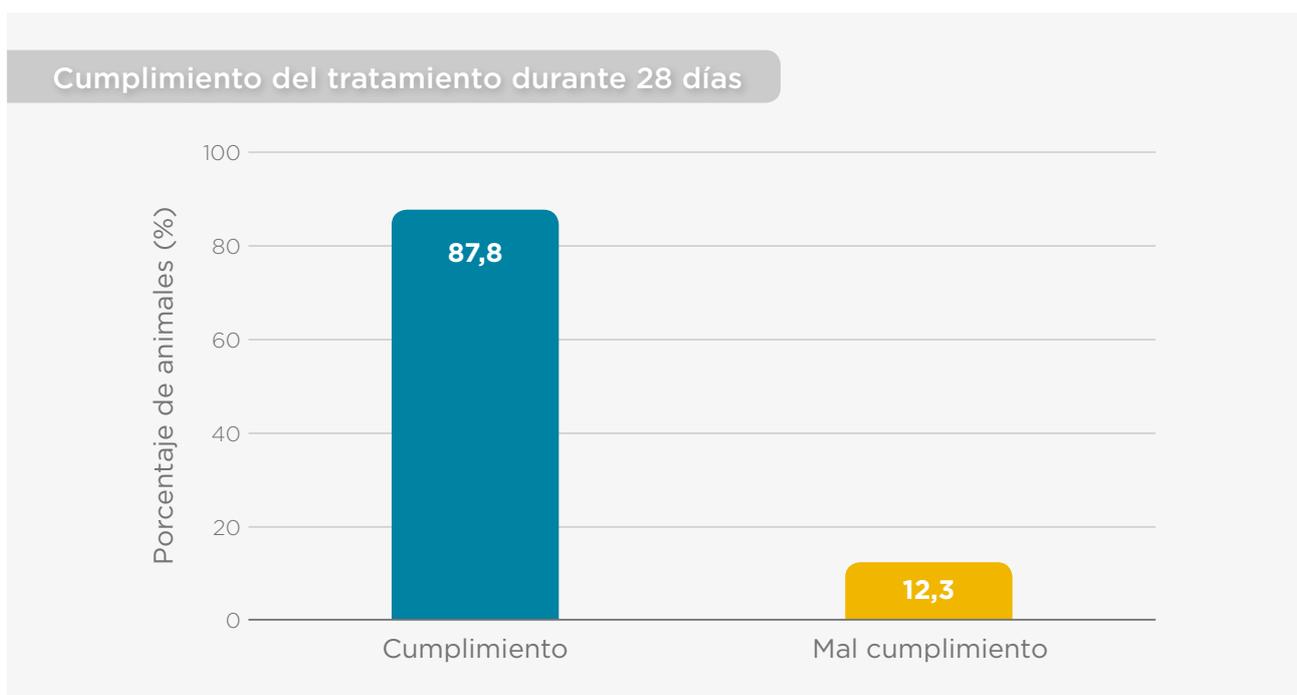
<b>Dosis recomendada</b>	2 mg/kg (1 ml/10 kg).
<b>Duración</b>	28 días.
<b>Modo de administración</b>	Con la comida (completa o parte de ella).
<b>Precauciones</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Comprobar el peso del perro antes y durante el tratamiento.</li><li>■ Evitar la duración inferior a la recomendada.</li><li>■ Evitar el uso de dosis insuficientes.</li><li>■ Puede haber efectos gastrointestinales (vómitos, diarrea) a dosis superiores a las recomendadas.</li><li>■ No usar en perras gestantes, lactantes ni de cría.</li><li>■ No usar en caso de hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de los excipientes.</li><li>■ Eliminar el producto de acuerdo con las regulaciones vigentes.</li></ul>

## Excelente cumplimiento del tratamiento

### *La comodidad de uso facilita un muy buen cumplimiento del tratamiento*

En tres países europeos se realizó un ensayo de campo, multicéntrico, abierto, en 17 consultas de veterinaria y 3 universidades, en el que se trató a perros con leishmaniosis clínica causada por una infestación natural, mediante la administración de Milteforan<sup>®</sup> en solución oral a dosis de 2 mg/kg una vez al día durante 28 días.

Se evaluó el cumplimiento del tratamiento por parte de los dueños en un total de 82 animales durante el periodo de tratamiento de 28 días. Se observó un cumplimiento del tratamiento prescrito en el 87,8% de los casos.



Woerly V · Maynard L · Sanquer A · Medaille C

*Clinical efficacy and tolerance of miltefosine in the treatment of canine leishmaniosis*

Parasitol Res 2009 Aug; 105(2):463-9

# Milteforan®

Miltefosina 20mg/ml

▶ Nunca fue tan fácil

**MILTEFORAN 20 mg/ml SOLUCIÓN ORAL PARA PERROS** **Composición** Miltefosina 20 mg/ml. Hidroxipropilcelulosa, Propilenglicol, Agua purificada. **Indicaciones y especies de destino** Control de la leishmaniosis canina. **Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Gestación, lactancia y animales en reproducción. **Reacciones adversas** Durante los estudios clínicos, fueron muy comunes los vómitos moderados y transitorios (el 16% de los perros tratados), así como comunes los episodios de diarrea (el 12% de los perros tratados). Estos efectos se produjeron como media en los 5 a 7 días después de iniciar el tratamiento y durante un periodo de 1 a 2 días en la mayoría de los casos, sin embargo pueden prolongarse, hasta más de 7 días en algunos animales. No afectaron a la eficacia del producto y por consiguiente no fue necesario interrumpir el tratamiento o cambiar el régimen de dosis. Fueron reversibles al final de tratamiento y todos los perros se recuperaron sin terapia específica. **Posología** Administrar 2 mg/kg de peso vivo, vertido sobre el alimento una vez al día durante 28 días por vía oral (lo que corresponde a 1 ml de la solución oral por 10 kg de peso vivo al día). **Recomendación para una correcta administración** Dado que el parásito también se localiza en los tejidos profundos (médula ósea, nodos linfáticos, bazo, hígado), es esencial respetar la duración del tratamiento (28 días) para garantizar la eficacia del producto. Se debe determinar con exactitud el peso del perro, antes y durante el tratamiento. **Precauciones especiales de conservación** No requiere. Manténgase fuera del alcance y la vista de los niños. Período de validez después de abierto: 1 mes. **Advertencias especiales** Evitar infradosificaciones para disminuir el riesgo de resistencias. Determinar con exactitud el peso del perro. Se recomienda administrar en el pienso del animal para reducir los efectos secundarios digestivos. En caso de aparición de efectos secundarios informar inmediatamente al veterinario. Se puede combinar con un agente antiemético con el fin de reducir los efectos adversos. En perros con insuficiencias hepática y cardíaca grave el veterinario deberá valorar el beneficio/riesgo. Si sospecha que su perra está en gestación antes de usar el medicamento, consulte con su veterinario. **Precauciones que deberá adoptar la persona que administre el medicamento** En caso de ingestión accidental o derrame sobre la piel consulte con un médico inmediatamente y muéstrelle el texto del envase o el prospecto. Las personas con hipersensibilidad conocida a la miltefosina deberán evitar todo contacto con el medicamento veterinario o con cualquier tipo de excreción de los animales (elementos fecales, orina, vómitos, saliva etc.) y deberán administrar el producto con precaución. Puede provocar irritaciones de la piel y de los ojos así como sensibilización: en caso de contacto enjuagar inmediatamente con abundante agua y consultar con un médico. Manipular con guantes y gafas. No debe ser administrado por mujeres embarazadas, mujeres con intención de quedarse embarazadas y aquellas que no sepan si están embarazadas. No permitir que los perros recién tratados laman a personas inmediatamente después de haber tomado la medicación. No comer ni beber o fumar mientras se administre el producto. No agitar el frasco para evitar la formación de espuma. **Presentaciones** Frasco con 30, 60 ó 90 ml. **Sobredosis** Un estudio de sobredosis (hasta dos veces la dosis recomendada durante 28 días) mostró efectos indeseables tales como vómitos incontrolables. **Precauciones al eliminar el medicamento o sus residuos** Deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales. **Nº de Registro** 1761 ESP. VIRBAC S.A - 1ère Avenue - 2065 m - I.I.D. - 06516 CARROS - FRANCIA. **Con prescripción veterinaria**

Virbac responde

☎ 933 716 373 📞 616 764 990

virbac.responde@virbac.es  
es.virbac.com

Construyendo el futuro  
de la salud animal

Virbac