

# 15 años de experiencia hacen de Milteforan® la alternativa oral contra la leishmaniosis

La leishmaniosis canina es una enfermedad grave presente en Europa, principalmente en la cuenca mediterránea. Es una enfermedad infecciosa provocada por varias especies de protozoos flagelados pertenecientes al género *Leishmania*, contra los que actúa Milteforan®.

La miltefosina fue descubierta en el Instituto Max Planck de Gottingen por los profesores Hans Eibl y Clemens Unger, y fue desarrollada como medicina humana por Aeterna Zentaris en colaboración con la OMS. Fue registrada para el tratamiento de la leishmaniosis visceral humana en la India en marzo de 2002, y en Alemania en 2004.

Esta molécula representa el primer agente oral registrado eficaz contra la leishmaniosis. Virbac, en colaboración con Aeterna Zentaris, desarrolló una formulación específica para uso veterinario: Milteforan®, actualmente disponible en varios países de Europa y del continente americano.

La miltefosina (nombre químico: hexadecilosfosocolina) es un análogo de los fosfolípidos que ejerce su efecto frente a *Leishmania* dirigiéndose a las vías metabólicas fosfolípidicas del parásito, induciendo una muerte celular similar a la apoptosis.<sup>1</sup> También se cree que puede activar ciertas funciones inmunes.<sup>2-4</sup>

## Excelente respuesta clínica a largo plazo en estudios a gran escala

### Milteforan® continúa actuando 4 semanas después de acabar el tratamiento<sup>6</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® 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%.



## Amplia experiencia clínica con Milteforan®

Cada vez, más perros con leishmaniosis mejoran su condición gracias a Milteforan®, solución oral que se administra sin necesidad de aplicar dolorosas inyecciones. Ahora, la disponibilidad de más evidencias sobre eficacia, seguridad, tolerabilidad y comodidad del tratamiento con miltefosina, aumentan las razones para prescribir Milteforan®.

La eficacia y seguridad de Milteforan® están demostradas por una amplia experiencia de uso en la práctica clínica y avaladas por un extenso número de estudios clínicos [ver tabla].

### Milteforan® está recomendado, en combinación con alopurinol, en las guías LeishVet para el tratamiento del estadio II (leishmaniosis moderada) y del estadio III (leishmaniosis grave)<sup>5</sup>

#### Principales estudios realizados con Milteforan® y nº de perros incluidos

Miró y cols Estudio controlado, multicéntrico, Milteforan® + alopurinol vs. antimonio de meglumina + alopurinol <sup>7</sup>	<b>73</b>	Woerly y cols Estudio abierto, multicéntrico con Milteforan® <sup>6</sup>	<b>96</b>
Bianciardi y cols Estudio aleatorizado, multicéntrico con Milteforan® <sup>8</sup>	<b>22</b>	Albrizio y cols Estudio de seguridad comparativo y aleatorizado de dos posologías de Milteforan® frente a antimonio de meglumina <sup>14</sup>	<b>17</b>
Bianciardi y cols Estudio clinicopatológico comparativo de seguridad renal de Milteforan® vs. antimonio de meglumina <sup>9</sup>	<b>8</b>	Paradies y cols Estudio comparativo de tolerancia y eficacia de dos posologías de Milteforan® <sup>15</sup>	<b>34</b>
Mateo y cols Estudio controlado, aleatorizado, multicéntrico de Milteforan® vs. antimonio de meglumina <sup>10</sup>	<b>119</b>	De Mari y cols Estudio de un solo grupo sobre la eficacia clínica y reducción de la carga parasitaria (actividad leishmanicida) con Milteforan® <sup>16</sup>	<b>36</b>
Manna y cols Estudio de seguimiento a largo plazo de Milteforan® + alopurinol frente a antimonio de meglumina + alopurinol en perros con leishmaniosis <sup>11</sup>	<b>18</b>	De Mari y cols Estudio de un solo grupo sobre la reducción de la infectividad evaluada con xenodiagnóstico con Milteforan® <sup>17</sup>	<b>36</b>
Manna y cols Estudio de eficacia con Milteforan® + alopurinol <sup>12</sup>	<b>28</b>	Dos Santos y cols Estudio de un solo grupo sobre eficacia clínica, carga de parásitos e infectividad con Milteforan® <sup>18</sup>	<b>35</b>
Manna y cols Estudio de eficacia con Milteforan® + alopurinol <sup>13</sup>	<b>20</b>		

**Nº total de perros: 542**

## Eficacia clínica y parasitológica

### Alta eficacia de Milteforan® equivalente a antimonio de meglumina<sup>10</sup>

Se evaluó en 90 perros con leishmaniosis natural la eficacia del tratamiento durante 28 días con Milteforan® 2 mg/kg/día vía oral en comparación con el de antimonio 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® y del 63,4% con antimonio 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.

## Excelente seguridad renal y hepática vs. antimonio de meglumina

### Milteforan® no se asocia al aumento de creatinina observado con antimonio de meglumina<sup>10</sup>

Se evaluó en 112 perros con leishmaniosis natural la seguridad del tratamiento durante 28 días con Milteforan® 2 mg/kg/día oral en comparación con el de antimonio 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 antimonio de meglumina (10,8%) en comparación con el grupo de Milteforan®, en el que no se observó un aumento de la creatinina en ninguno de los animales (0%, p=0,0326).

### Milteforan® no se asocia al aumento de gamma glutamil transferasa (GGT) observado con antimonio de meglumina<sup>10</sup>

Al inicio de este estudio de seguridad, los valores de GGT eran comparables en los perros de ambos grupos (p>0,05). El porcentaje de perros que presentaron un aumento de las concentraciones de GGT 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® (2,4%, p=0,0198).

## Milteforan®, el tratamiento oral contra la leishmaniosis

### Una pauta posológica cómoda y sencilla

1 ml / 10 kg de peso corporal administrado una vez al día con la comida durante 28 días.

1. Verma NK, Dey CS. Possible mechanism of miltefosine-mediated death of *Leishmania donovani*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2004; 48(8):3010-15. 2. Klenner T, Beckers T, Nooter K, Holtmann H. Influence of hexadecylphosphocholine (miltefosine) on cytokine synthesis and biological responses. In: Adv Exp Med Bio. Platelet-activating factor and related lipid mediators. 2<sup>nd</sup> edition, Plenum Press, New York, 1996; 181-7. 3. Murray HW. Suppression of post-treatment recurrence of experimental visceral leishmaniasis in T-cell deficient mice by oral miltefosine. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000; 44:3235-6. 4. Murray HW, Delph-Etienne S. Visceral leishmanicidal activity of hexadecylphosphocholine (miltefosine) in mice deficient in T cells and activated macrophage microbicidal mechanism. Journal of Infectious Diseases, 2000; 181:795-9. 5. Solano-Gallego L, et al. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniasis. Parasites & Vectors 2011, 4:86. 6. Woerly V, et al. Clinical efficacy and tolerance of miltefosine in the treatment of canine leishmaniasis. Parasitol Res 2009 Aug; 105(2):463-9. 7. Miró G, et al. Multicentric, controlled clinical study to evaluate effectiveness and safety of miltefosine and alopurinol for canine leishmaniasis. Veterinary Dermatology 2009; 20:397-404. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2009.00924.x. 8. Bianciardi P, et al. 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. 9. Bianciardi P, et al. 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. 10. Mateo M, et al. Comparative study on the short-term efficacy and adverse effects of miltefosine and meglumine antimoniate in dogs with natural leishmaniasis. Parasitol Res 2009 Jul; 105(1):155-62. 11. Manna L, et al. Long-term follow-up of dogs with leishmaniasis treated with meglumine antimoniate plus alopurinol versus miltefosine plus alopurinol. Parasites & Vectors 2015; 8:289. 12. Manna L, et al. Study of efficacy of miltefosine and alopurinol in dogs with leishmaniasis. Veterinary Journal 2008; Sep 23 (epub ahead of print). 13. Manna L, et al. Interferon-gamma (INF-γ), IL-4 expression levels and Leishmania DNA load as prognostic markers for monitoring response to treatment of leishmaniotic dogs with miltefosine and alopurinol. Cytokine 2008; 44:288-92. 14. Albrizio M, et al. 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). 15. Paradies P, et al. Tolerance and clinical efficacy of two dosing miltefosine regimens associated with alopurinol, 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). 16. De Mari K, et al. Clinical efficacy and tolerance of Milteforan® 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). 17. De Mari K, et al. Evaluation of the potential of infectivity of dogs with visceral leishmaniasis and treated with miltefosine by using a xenodiagnoses. 6<sup>th</sup> World Congress on Leishmaniasis. Toledo, España. 16-20 mayo 2017 (póster). 18. Dos Santos F, et al. Use of miltefosine to treat canine visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* in Brazil. Parasites & Vectors 2019; 12:79. DOI 10.1186/s13071-019-3323-0.



Construyendo confianza



MÁS CÓMODO. MÁS SEGURO. MÁS EVIDENCIAS PARA CAMBIAR.

Desde hace 15 años, Milteforan® ha demostrado su eficacia contra la leishmaniosis facilitando el cumplimiento terapéutico.

- Tratamiento por vía oral que evita dolorosas inyecciones.
- Eficacia y seguridad avaladas por un extenso uso clínico y un amplio número de estudios.

Con Milteforan®, tratar la leishmaniosis 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 perro 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 administra el producto. No agitar el frasco para evitar la formación de espuma. **Uso durante la gestación o la lactancia** No utilizar el medicamento durante la gestación, la lactancia o en animales reproductores. Los estudios de laboratorio efectuados en ratas y conejos han evidenciado efectos teratogénicos (ratas), tóxicos para el feto y tóxicos para la madre. **Presentaciones** Frasco con 30, 60 ó 90 ml. **Sobredosificación** 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**