

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Wellvone 150 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 5 ml oral suspension innehåller 750 mg atovakvon.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 5 ml oral suspension innehåller 50,66 mg bensylalkohol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral suspension

Wellvone oral suspension är en klargul vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut behandling av Pneumocystis-pneumoni (PCP, orsakad av *Pneumocystis jiroveci*, tidigare klassificerad som *P. carinii*) av lindrig till måttlig svårighetsgrad (alveoarteriell syrgasdifferent [(A-a) DO₂] ≤ 45 mm Hg (6 kPa) och arteriellt partialtryck för syre (PaO₂) ≥ 60 mm Hg (8 kPa) vid andning vid normalt tryck) hos patienter som ej tolererar trimetoprim/sulfametoxazol (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Det är viktigt att betona för patienten att den förskrivna dosen skall tas tillsammans med föda. Samtidigt födointag, särskilt sådan med högt fettinnehåll, ökar biotillgängligheten två till tre gånger.

5 ml-doseringsskeden som ingår i förpackningen ska användas för att mäta upp angiven dos.

Vuxna

Pneumocystis carinii (omklassificerad till *P.jiroveci*) pneumoni:

Rekommenderad peroral dos är 750 mg två gånger dagligen (1 x 5 ml morgon och kväll) tillsammans med föda under 21 dagar.

Högre doser kan hos vissa patienter vara effektivare (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Kliniska studier har ej utförts på barn.

Äldre

Inga studier med Wellvone har utförts på äldre patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Behandling av patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion har ej särskilt studerats (se avsnitt 5.2). Om behov föreligger att behandla sådana patienter bör försiktighet iakttas och patienten bör noggrant följas under behandlingens gång. Wellvone innehåller bensylalkohol (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Wellvone oral suspension är kontraindicerat vid överkänslighet mot atovakvon eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga kutana biverkningar (SCARs)

Allvarliga kutana biverkningar (SCARs), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med behandling med Wellvone. Patienter ska informeras om tecken och symtom på allvarliga kutana biverkningar och ska kontakta sin läkare för medicinsk rådgivning omgående om några indikativa tecken eller symtom observeras. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår, ska behandling med Wellvone sättas ut omedelbart och ett alternativ övervägas (i tillämpliga fall). Om patienten har utvecklat en allvarlig kutan biverkning såsom SJS eller DRESS vid användning av Wellvone, får Wellvone aldrig sättas in på nytt (se avsnitt 4.8).

Erythema multiforme (EM)

Fall av erythema multiforme har rapporterats hos patienter behandlade med Wellvone. Om tecken eller symtom som tyder på erythema multiforme uppkommer, ska behandlingen med Wellvone sättas ut omedelbart och lämplig alternativ behandling övervägas (se avsnitt 4.8).

Väsentligt sänkta plasmanivåer av atovakvon har noterats om patienten har diarré när behandlingen påbörjas. Detta har i sin tur bedömts ha samband med högre incidens av terapivikt och lägre överlevnad. Därför bör alternativa behandlingar övervägas till sådana patienter och till de patienter som har svårigheter att ta Wellvone oral suspension tillsammans med föda.

Patienter som samtidigt behandlas med tetracyklin ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av atovakvon och efavirenz eller boostrade proteashämmare bör om möjligt undvikas (se avsnitt 4.5).

Samtidigt intag av atovakvon och rifampicin eller rifabutin rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av metoklopramid rekommenderas ej. Annan antiemetisk behandling bör ges (se avsnitt 4.5).

Atovakvon kan öka nivåerna av etoposid och dess metaboliter (se avsnitt 4.5).

Effekten av Wellvone har inte systematiskt utretts

- 1) hos patienter som fått terapivikt med annan behandling mot PCP, inklusive trimetoprim-sulfametoxazol,
- 2) vid behandling av svårare PCP [(A-a)DO₂ > 45 mm Hg (6 kPa)],
- 3) som profylax mot PCP,
- 4) i jämförelse med intravenöst pentamidin för behandling av PCP.

Dokumentation saknas beträffande behandling av PCP hos patienter som är immundefekta av annan orsak än hivinfektion.

Klinisk erfarenhet av atovakvonbehandling hos äldre patienter saknas. Behandlingen av äldre patienter bör därför följas noggrant.

Patienter med lungsjukdom skall noga utredas för annan etiologi än PCP och ges adekvat behandling. Wellvone kan ej förväntas vara verksamt mot samtidigt förekommande sjukdomar orsakade av bakterier, virus, svamp eller mykobakterier.

Bensylalkohol

Wellvone innehåller bensylalkohol som kan orsaka allergiska reaktioner.

Bensylalkohol kan kopplas till risk för ackumulering hos nyfödda spädbarn (upp till 4 veckor gamla) på grund av metabol omognad. Intravenös administrering av bensylalkohol har förknippats med allvarliga biverkningar och dödsfall hos nyfödda ("gasping syndrome"). Minsta mängd bensylalkohol som kan orsaka toxicitet är inte känd.

Läkemedlet får inte ges i mer än en vecka till små barn (yngre än 3 år) på grund av den ökade risken för ackumulering.

Läkemedlet ska ges med försiktighet och endast om det är nödvändigt, särskilt till gravida eller ammande kvinnor eller till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion på grund av risken för ackumulering och toxicitet (metabol acidosis).

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 5 ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom klinisk erfarenhet är begränsad bör försiktighet iakttas vid kombination av Wellvone med andra läkemedel.

Samtidig behandling med rifampicin eller rifabutin rekommenderas inte eftersom det reducerar plasmakoncentrationerna av atovakvon med ca 50 % respektive 34 % (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med metoklopramid har förknippats med en påtaglig nedgång (ca 50 %) i plasmakoncentrationerna av atovakvon (se avsnitt 4.4). Annan antiemetisk behandling bör ges (se avsnitt 4.5).

Det har observerats att koncentrationen av atovakvon sänktes med så mycket som 75 % när det gavs samtidigt som efavirenz eller bostrade proteashämmare. Kombination bör om möjligt undvikas (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med tetracyklin har medfört lägre plasmakoncentration av atovakvon.

Samtidig administrering av atovakvon i doser om 45 mg/kg/dag vid profylax mot PCP till barn (n=9) med akut lymfoblastisk leukemi ökade plasmakoncentrationerna (AUC) av etoposid och dess metabolit etoposid-katekol med i genomsnitt 8,6 % och 28,4 % (i jämförelse med samtidig administrering av etoposid respektive sulfametoxazol/trimetoprim). Försiktighet ska iakttas hos patienter som samtidigt behandlas med etoposid (se avsnitt 4.4).

I kliniska prövningar med Wellvone sågs mindre sänkningar av plasmakoncentrationerna av atovakvon (genomsnittlig minskning < 3 mikrog/ml) vid samtidigt intag av paracetamol, benzodiazepiner, aciklovir, opiater, cefalosporiner, medel mot diarré eller laxantia. Kausalsambandet mellan sänkningen i plasmakoncentrationen av atovakvon och samtidig administrering av nämnda substanser är ännu ej klarlagt.

Interaktionsstudier har utförts med Wellvone tabletter enligt följande:

Zidovudin - Zidovudin förefaller ej påverka farmakokinetiken hos atovakvon. Emellertid har farmakokinetiska data visat att atovakvon tycks minska metabolismen av zidovudin till dess glukuronid (AUC vid steady state för zidovudin ökade med 33 % och maximal plasmakoncentration av glukuroniden minskade med 19 %). Vid zidovudindoser om 500 eller 600 mg dagligen förefaller

det osannolikt att tre veckors samtidig behandling med Wellvone för akut behandling av PCP skulle innebära en ökad incidens biverkningar orsakade av högre plasmakoncentrationer av zidovudin.

Didanosin (ddI) - I en prospektiv multidos interaktionsstudie med atovakvon och ddI kunde konstateras att ddI ej påverkar farmakokinetiken hos atovakvon. Emellertid sågs en minskning av AUC för ddI med 24 % när ddI gavs samtidigt med atovakvon, något som sannolikt inte är av klinisk betydelse.

Trots allt, och med hänsyn till att interaktionsmekanismen är okänd, kan effekten av atovakvon på zidovudin och ddI förväntas vara större för atovakvon oral suspension. De högre atovakvonkoncentrationerna som eventuellt förekommer för oral suspension kan föranleda större förändringar i AUC-värdena för zidovudin eller ddI än vad som observerats för tabletterna. Patienter som samtidigt behandlas med atovakvon och zidovudin bör regelbundet följas med avseende på zidovudinrelaterade biverkningar.

Samtidig medicinering med Wellvone och indinavir resulterar i en signifikant minskning av C_{min} för indinavir (23 % minskning; 90 % CI 8-35 %) och AUC (9 % minskning; 90 % CI 1-18 %). Vid samtidig behandling med atovakvon bör försiktighet iakttas på grund av möjlig risk för utebliven effekt av indinavirbehandlingen.

I kliniska studier med Wellvone sågs ej några förändringar i steady-state koncentrationerna av atovakvon i plasma vid samtidig behandling med följande läkemedel: flukonazol, klotrimazol, ketokonazol, antacida, kortikosteroider för systemiskt bruk, NSAID, antiemetika (exklusive metoklopramid) och H_2 -antagonister.

Atovakvon är högrgradigt bundet till plasmaproteiner och försiktighet bör iakttas vid samtidigt intag av andra läkemedel med hög proteinbindning och litet terapeutiskt index. Atovakvon påverkar inte fenytoins farmakokinetik, metabolism eller proteinbindningsgrad *in vivo*. *In vitro* föreligger ingen interaktion avseende plasmaproteinbindning mellan atovakvon och kinin, fenytoin, warfarin, sulfametoxazol, indometacin eller diazepam.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet av atovakvonbehandling av gravida kvinnor saknas. Atovakvon skall inte ges till gravida såvida riskerna av att inte behandla modern överväger riskerna för fostret. Wellvone innehåller bensylalkohol (se avsnitt 4.4).

Tillgängliga data från djurstudier är otillräckliga för att bedöma riskerna för eventuella skador på reproduktionsprocessen.

Amning

Uppgift saknas om passage över i modersmjölk. Amning är därför ej tillrådligt. Wellvone innehåller bensylalkohol (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Studier för att undersöka effekten av Wellvone vid bilkörning eller vid handhavande av maskiner har ej utförts. Med hänsyn till läkemedlets farmakologiska egenskaper är det dock osannolikt att Wellvone utövar någon negativ effekt vid sådana tillfällen då skärpt uppmärksamhet krävs.

4.8 Biverkningar

Patienter som deltog i de kliniska prövningarna med atovakvon har ofta upplevt biverkningar förenliga med förloppet för hivinfektion i avancerat stadium eller åtföljande behandling. Följande biverkningar har observerats och rapporterats ha ett misstänkt (åtminstone möjligt) kausalsamband med atovakvonbehandling med följande frekvenser.

Följande frekvensindelning har används: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: anemi, neutropeni

Immunsystemet

Vanliga: överkänslighetsreaktioner inkluderande angioödem, bronkospasm och trånghetskänsla i halsen

Metabolism och nutrition

Vanliga: hyponatremi

Psykiska störningar

Vanliga: insomni

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående

Vanliga: diarré, kräkningar

Lever och gallvägar

Vanliga: förhöjda leverenzymvärden

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: hudutslag, klåda

Vanliga: urtikaria

Ingen känd frekvens: Stevens-Johnsons syndrom, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, , erythema multiforme (se avsnitt 4.4)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: feber

Undersökningar

Mindre vanliga: förhöjda amylasnivåer

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns inte tillräcklig erfarenhet för att förutsäga konsekvenserna av eller föreslå specifik behandling vid överdosering med atovakvon. I de fall som rapporterats har emellertid effekterna som observerats varit överensstämmande med kända biverkningar av läkemedlet. Om överdosering inträffar skall patienten övervakas och ges normal understödande behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot protozoer; övriga medel mot protozoer, ATC-kod: P01AX06.

Verkningsmekanism

Atovakvon är en selektiv och potent hämmare av den mitokondriella elektrontransporten i eukaryota celler hos ett antal protozoer och hos den parasiterande svampen *P. jiroveci*. Atovakvon förefaller utöva sin verkan i det s.k. cytokrom bcl-komplexet (komplex III). Den slutliga metabola effekten av sådan blockad är sannolikt hämning av nukleinsyra och syntes av ATP.

Mikrobiologi

Atovakvon har en potent effekt på *Pneumocystis sp.*, både *in vitro* och i djurmodeller (IC₅₀ 0,5-8 µg/ml).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Atovakvon är en högradigt lipofil substans med låg vattenlöslighet.

Plasmaproteinbindningsgraden är 99,9 %. Läkemedlets biotillgänglighet är låg och uppvisar en relativ minskning vid engångsdoser överstigande 750 mg. Stora interindividuella skillnader föreligger. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten hos en vuxen HIV-positiv man som intagit en engångsdos på 750 mg av atovakvon oral suspension tillsammans med föda är 47 % (jämfört med 23 % för Wellvone tabletter). Efter intravenös administrering beräknas distributionsvolym och clearance till 0,62±0,19 l/kg respektive 0,15±0,09 ml/min/kg.

Biotillgängligheten av atovakvon är högre om dosen tas tillsammans med föda än på fastande mage. Hos friska frivilliga som intog en standardiserad frukost (23 g fett, 610 kcal) ökade biotillgängligheten två till tre gånger efter en engångsdos på 750 mg. Genomsnittligt AUC och C_{max} för atovakvon ökade 2,5 gånger respektive 3,4 gånger. Genomsnittligt AUC (±SD) för Wellvone oral suspension var 324,3 (±115,0) µg/ml/h hos fastande och 800,6 (±319,8) µg/ml/h efter intag i samband med måltid.

I en säkerhets- och farmakokinetikstudie på patienter med PCP erhöles följande resultat:

Dosering	750 mg 2 gånger dagligen	1000 mg 2 gånger dagligen
Antal patienter	18	9
Genomsnittlig plasmakonc. vid steady state (intervall)	22 µg/ml (6-41)	25,7 µg/ml (15-36)
Patienter med genomsnittlig plasmakonc. > 15 mikrog/ml vid steady state	67 %	100 %

I en liten säkerhets- och farmakokinetikstudie, där två högre doseringsregimer [750 mg 3 gånger dagligen (n=8) och 1 500 mg 2 gånger dagligen (n=8)] gavs till frivilliga HIV-infekterade patienter med samma svårighetskriterium som patienter med PCP, uppnåddes nästan samma C_{avg} med de båda doserna [för 750 mg x 3 och 1500 mg x 2 doserna: 24,8 (7-40) respektive 23,4 mikrog/ml (7-35)]. Dessutom, uppnåddes för båda doserna ett C_{avg, ss} > 15 mikrog/ml hos 87,5 % av patienterna.

Genomsnittliga steady state koncentrationer över 15 mikrog/ml ger förutsättningar för lyckat kliniskt resultat (> 90 %).

Metabolism/eliminering

Hos friska försökspersoner och AIDS-patienter är halveringstiden för atovakvon 2-3 dygn.

Hos friska försökspersoner finns inget som tyder på att läkemedlet metaboliseras. Mängden som utsöndras i urinen är försumbar, medan moderläkemedlet huvudsakligen (> 90 %) utsöndras i oförändrad form i faeces.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

Onkogenicitetsstudier hos möss har visat en ökad förekomst av hepatocellulära adenom och karcinom utan att den dosnivå när dessa uppträder har kunnat klarläggas. Inga sådana fynd observerades hos råtta och mutagenicitetsstudierna var negativa. Dessa fynd tycks vara orsakade av artspecifik känslighet för atovakvon hos möss och anses ej vara av klinisk betydelse.

Reproduktionstoxicitet

Doser om 600-1 200 mg/kg till kanin indikerade maternella och embryotoxiska effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Bensylalkohol (E1519)

Xantan gummi

Poloxamer 188

Sackarinnatrium

Renat vatten

Tutti Frutti smakämne (Firmenich 51,880/A) innehållande söt apelsinolja, koncentrerad apelsinolja, propylenglykol (E1520), bensylalkohol (E1519), vanilin, acetaldehyd, amylacetat och etylbutyrat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

12 månader

Öppnad förpackning hållbar i högst 21 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnandet finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

240 ml flaska av polyetylen med hög densitet och med barnsäker polypropylenförslutning.

En flaska innehåller 226 ml atovakvon oral suspension.

Förpackningen innehåller en doseringssked (polypropylen).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Får ej spädas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline AB
Box 516
169 29 SOLNA

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13379

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 mars 1997
Datum för den senaste förnyelsen: 21 maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-09