

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Wellvone 750 mg/5 ml sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun ml di sospensione contiene 150 mg di atovaquone
Una dose da 5 ml contiene 750 mg di atovaquone.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale
Wellvone sospensione orale è un liquido giallo brillante

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Wellvone Sospensione è indicato per:

Trattamento dell'episodio acuto di polmonite da *Pneumocystis* (PCP, causata da *Pneumocystis jirovecii* formalmente classificata come *P. carinii*) di grado lieve-moderato (rapporto tra tensione alveolare/arteriosa dell'ossigeno $[(A-a)DO_2] \leq 45$ mmHg (6 kPa) e tensione d'ossigeno nel sangue arterioso (PaO₂) ≥ 60 mmHg (8 kPa) con respirazione ad aria ambientale) in pazienti che siano intolleranti alla terapia con co-trimossazolo (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Va sottolineata al paziente l'importanza di assumere Wellvone a dose piena ed a stomaco pieno. L'assunzione insieme al cibo, specialmente cibo ad alto contenuto di grassi, ne incrementa la biodisponibilità da due a tre volte.

Posologia negli adulti

Polmonite da *Pneumocystis*: si raccomanda una dose orale giornaliera di 750 mg due volte al giorno (1 dose da 5 ml mattina e sera) somministrati, unitamente al cibo, per 21 giorni.

Dosi più alte possono essere più efficaci in alcuni pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Posologia nei bambini

L'efficacia clinica in questa categoria di pazienti non è stata studiata.

Posologia negli anziani

Non vi sono stati studi di Wellvone negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

Alterazioni della funzionalità renale od epatica

Wellvone non è stato studiato specificamente in pazienti affetti da significative alterazioni nella funzionalità epatica o renale (vedere paragrafo 5.2 per la farmacocinetica negli adulti). Nel caso fosse necessario trattare questi pazienti con Wellvone, si raccomanda cautela; la somministrazione dovrebbe inoltre essere attentamente controllata.

4.3 Controindicazioni

Wellvone Sospensione è controindicato negli individui con ipersensibilità nota ad atovaquone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La diarrea all'inizio del trattamento è stata vista associarsi a livelli plasmatici significativamente più bassi di atovaquone. Questi erano correlati a loro volta con una maggiore incidenza di insuccessi terapeutici ed un tasso di sopravvivenza minore. Pertanto, per tali pazienti e per quelli che presentano difficoltà nell'assumere Wellvone con il cibo, devono essere prese in considerazione terapie alternative.

I pazienti in trattamento concomitante con tetracicline devono essere attentamente controllati (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di atovaquone ed efavirenz o inibitori della proteasi potenziati deve essere evitata quando è possibile (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di atovaquone e rifampicina o rifabutina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di metoclopramide non è raccomandato. Deve essere somministrato un altro trattamento antiemetico (vedere paragrafo 4.5).

Atovaquone può incrementare i livelli di etoposide e del suo metabolita (vedere paragrafo 4.5).

L'efficacia di Wellvone non è stata sottoposta a valutazioni sistematiche:

- 1) in pazienti in cui si sia osservato un insuccesso di altre terapie per la PCP, compreso cotrimossazolo;
- 2) nel trattamento degli episodi gravi di PCP [(A-a)DO₂ > 45 mmHg (6 kPa)];
- 3) nella profilassi della PCP;
- 4) nei confronti della pentamidina per via endovenosa per il trattamento della PCP.

Non vi sono dati disponibili in pazienti immunocompromessi HIV negativi ed affetti da PCP.

Non è stata conseguita alcuna esperienza clinica del trattamento di atovaquone nei pazienti anziani. Pertanto l'impiego nei soggetti anziani deve essere attentamente controllato.

I pazienti con malattia polmonare devono essere attentamente valutati al fine di escludere cause di malattia differenti dalla PCP e trattati con ulteriori farmaci appropriati. Wellvone non rappresenta una terapia efficace per altre malattie fungine, batteriche, micobatteriche o virali.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Poiché l'esperienza è limitata, deve essere posta attenzione nell'associare altri farmaci con Wellvone.

La somministrazione concomitante di rifampicina o rifabutina non è raccomandata dal momento che riduce i livelli delle concentrazioni plasmatiche di atovaquone rispettivamente di circa il 50% e 34% (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento concomitante con metoclopramide è stato associato ad un significativo decremento (circa 50 %) delle concentrazioni plasmatiche di atovaquone (vedere paragrafo 4.4). Deve essere somministrato un altro trattamento antiemetico.

Si è osservato che le concentrazioni di atovaquone sono diminuite fino al 75 % quando somministrato con efavirenz o con inibitori della proteasi potenziati. Tale combinazione deve essere evitata quando è possibile (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento concomitante con tetracicline è stato associato con diminuzioni delle concentrazioni plasmatiche di atovaquone.

Si è riscontrato che la somministrazione concomitante di atovaquone alle dosi di 45 mg/kg/die per la profilassi di PCP nei bambini (n=9) con leucemia linfoblastica acuta, incrementa le concentrazioni plasmatiche (AUC) di etoposide e del suo metabolita etoposide catecolo di una mediana di 8,6% e 28,4 % (rispettivamente confrontata alla somministrazione concomitante di etoposide e sulfametossazolo-trimetoprim). Si deve porre attenzione nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con etoposide (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici con Wellvone si sono osservati lievi decrementi delle concentrazioni plasmatiche di atovaquone (media <3 µg/ml) nel caso di somministrazione concomitante di paracetamolo, benzodiazepine, aciclovir, oppiacei, cefalosporine, anti-diarroici e lassativi. Non si conosce la relazione causale fra la variazione delle concentrazioni plasmatiche di atovaquone e la somministrazione dei suddetti farmaci.

Gli studi clinici hanno studiato le interazioni di Wellvone compresse con:

Zidovudina - zidovudina non sembra influenzare la farmacocinetica di atovaquone. Tuttavia, dati di farmacocinetica hanno messo in evidenza che atovaquone sembra diminuire il tasso di metabolismo di zidovudina al suo metabolita glucuronide (l'AUC allo stato stazionario di zidovudina era aumentata del 33% ed il picco di concentrazione plasmatica del glucuronide era diminuito del 19%). A dosaggi di zidovudina pari a 500 o 600 mg/die sembra improbabile che un ciclo concomitante di tre settimane di Wellvone, per il trattamento della PCP acuta, possa risultare in una aumentata incidenza di reazioni avverse attribuibili a concentrazioni plasmatiche di zidovudina più elevate.

Didanosina (ddI) - ddI non influenza la farmacocinetica di atovaquone come è stato stabilito in uno studio prospettico multidose di interazione fra atovaquone e didanosina. Tuttavia, veniva rilevata una riduzione pari al 24% dell'area sotto la curva (AUC) per didanosina, probabilmente priva di significato clinico, quando somministrata in concomitanza ad atovaquone.

Ciò nonostante, poiché non sono noti i meccanismi di interazione, gli effetti della somministrazione di atovaquone su zidovudina e ddI possono essere maggiori con l'uso della sospensione di atovaquone. Concentrazioni più elevate di atovaquone, possibili con l'uso della sospensione, possono determinare modifiche più ampie dei valori di AUC per zidovudina o ddI rispetto a quelli osservati. I pazienti in trattamento con atovaquone e zidovudina devono essere regolarmente controllati per rilevare gli effetti avversi associati a zidovudina.

La somministrazione concomitante di Wellvone e indinavir è risultata in una diminuzione della C_{min} di indinavir (23% diminuzione; 90% CI 8-35%) e dell'AUC (9% diminuzione; 90% CI 1-18%). Deve essere posta particolare attenzione durante la somministrazione concomitante di indinavir e atovaquone per il potenziale rischio di mancanza di efficacia del trattamento di indinavir.

Negli studi clinici con Wellvone i seguenti farmaci non si associavano a modifiche delle concentrazioni plasmatiche, allo stato stazionario, di atovaquone: fluconazolo, clotrimazolo, ketoconazolo, antiacidi, corticosteroidi sistemici, farmaci anti-infiammatori non steroidei, antiemetici (esclusa metoclopramide) ed H_2 -antagonisti.

Atovaquone è altamente legato alle proteine plasmatiche e deve essere posta cautela nel somministrare Wellvone in concomitanza ad altri farmaci con elevato legame alle proteine plasmatiche e con indici terapeutici ristretti. Atovaquone non modifica la farmacocinetica, il metabolismo o l'entità del legame di fenitoina alle proteine plasmatiche *in vivo*. Non vi sono interazioni a livello di legame con le proteine plasmatiche tra atovaquone e chinina, fenitoina, warfarin, sulfametossazolo, indometacina o diazepam *in vitro*.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono informazioni circa gli effetti della somministrazione di atovaquone in gravidanza, nella specie umana. Atovaquone non deve essere utilizzato in gravidanza a meno che il beneficio terapeutico per la madre non superi qualsiasi possibile rischio per lo sviluppo del feto.

Gli studi sull'animale non hanno fornito dati sufficienti ad evidenziare i possibili rischi sulle potenzialità e capacità riproduttive.

Allattamento

Non è noto se atovaquone sia escreto nel latte materno umano e pertanto l'allattamento al seno non è raccomandato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi per indagare l'effetto di Wellvone sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, ma sulla base delle sue caratteristiche farmacologiche non è previsto un effetto dannoso su tali attività.

4.8 Effetti indesiderati

In pazienti partecipanti a studi clinici con atovaquone si sono spesso verificati effetti indesiderati coerenti con il corso della malattia da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV) in stadio avanzato o con la terapia concomitante. I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e considerati avere una sospetta relazione causale (almeno possibile) con il trattamento con atovaquone con le seguenti frequenze:

La seguente convenzione viene impiegata per le frequenze: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: anemia, neutropenia

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: iponatriemia

Disturbi psichiatrici

Comune: insonnia

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea

Comune: diarrea, vomito

Patologie epatobiliari

Comune: livelli elevati degli enzimi epatici

Disturbi del sistema immunitario

Comune: reazione di ipersensibilità incluso angioedema, broncospasmo e costrizione della gola

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: rash, prurito

Comune: orticaria

Non noto: eritema multiforme, Sindrome di Stevens-Johnson

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comune: febbre

Esami diagnostici
Non comune: livelli elevati di amilasi

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è sufficiente esperienza per prevedere le conseguenze o suggerire specifiche misure di gestione del sovradosaggio di atovaquone. Tuttavia, nei casi riportati di sovradosaggio, gli effetti osservati erano compatibili con gli effetti indesiderati del farmaco. Qualora si verifici sovradosaggio, il paziente deve essere controllato e deve essere sottoposto a trattamento standard di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiprotozoari, Codice ATC P01AX06

Meccanismo d'azione

Atovaquone è un selettivo e potente inibitore della catena di trasporto degli elettroni a livello dei mitocondri eucariotici di una serie di parassiti protozoari e del fungo parassitario *P. jiroveci*. Il sito d'azione sembra essere il complesso citocromico bc₁ (complesso III). L'effetto metabolico finale di tale blocco è verosimilmente l'inibizione dell'acido nucleico e della sintesi di ATP.

Microbiologia

Atovaquone è dotato di una potente attività contro *Pneumocystis* sp, sia *in vitro* che in modelli animali, (IC₅₀ 0,5-8 µg/ml).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Atovaquone è un composto altamente lipofilo con scarsa solubilità in acqua. Esso possiede un grado di legame alle proteine plasmatiche del 99,9%. La biodisponibilità del farmaco mostra un decremento relativo con dosi singole maggiori di 750 mg ed una considerevole variabilità da individuo ad individuo. La biodisponibilità assoluta media di una dose singola di 750 mg di atovaquone sospensione, somministrata insieme al cibo a maschi adulti HIV positivi è del 47% (confrontata con il 23% di Wellvone compresse). A seguito di somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione e la clearance risultavano essere rispettivamente $0,62 \pm 0,19$ l/kg e $0,15 \pm 0,09$ ml/min/kg.

La biodisponibilità di atovaquone è incrementata ove il farmaco venga somministrato con il cibo rispetto ai soggetti a digiuno. In volontari sani, una colazione standard (23 g di grassi; 610 Kcal) ha incrementato la biodisponibilità di 2-3 volte a seguito della somministrazione di una singola dose di 750 mg. I valori medi dell'area sotto la curva (AUC) delle concentrazioni plasmatiche di atovaquone erano aumentati di 2,5 volte e la C_{max} media era aumentata di 3,4 volte. I valori medi (\pm DS) dell'area sotto la curva per la sospensione erano di $324,3 (\pm 115,0)$ µg/ml.ora a digiuno e $800,6 (\pm 319,8)$ µg/ml.ora a stomaco pieno.

In uno studio di tollerabilità e di farmacocinetica in pazienti con PCP, sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Regime di trattamento	750 mg due volte al giorno	1000 mg due volte al giorno
Numero di pazienti	18	9
Concentrazione plasmatica media allo stato stazionario ($C_{avg, ss}$) (intervallo)	22 $\mu\text{g/ml}$ (6-41)	25,7 $\mu\text{g/ml}$ (15-36)
% di pazienti con $C_{avg, ss} > 15 \mu\text{g/ml}$	67%	100%

In un piccolo studio di tollerabilità e cinetica con regime di trattamento a 2 dosi alte [750 mg tid (n=8) e 1500 mg bid (n=8)] in pazienti con infezione da HIV, utilizzando rigidi criteri di paragone con pazienti con PCP, una C_{avg} simile era ottenuta ai due dosaggi [750 mg tid e 1500 mg bid: 24,8 (7-40) e 23,4 $\mu\text{g/ml}$ (7-35) rispettivamente]. Inoltre in entrambi i regimi di dosaggio una $C_{avg, ss} > 15 \mu\text{g/ml}$ era ottenuta nell'87,5% dei pazienti.

La media delle concentrazioni allo stato stazionario maggiore di 15 $\mu\text{g/ml}$ è predittiva di un'elevata percentuale di successo (> 90%).

Biotrasformazione/eliminazione

Nei volontari sani e nei pazienti con AIDS, atovaquone possiede un'emivita di 2-3 giorni.

Nei volontari sani non vi è alcuna prova che il farmaco sia metabolizzato e vi è una trascurabile escrezione di atovaquone nelle urine, essendo il farmaco prevalentemente (> 90%) escreto immodificato nelle feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenesi

Gli studi di oncogenesi nei topi hanno mostrato un aumento dell'incidenza di adenomi e carcinomi epatocellulari senza la determinazione del livello di dosaggio al quale non si riscontrano effetti avversi. Nei ratti tali risultati non sono stati osservati e i test di mutagenesi sono risultati negativi. Questi risultati sembrano essere determinati dalla sensibilità intrinseca dei topi ad atovaquone e non sono predittivi di rischi di rilevanza clinica.

Tossicità riproduttiva

Nell'intervallo di dosaggio di 600-1200 mg/kg, studi nei conigli hanno indicato possibili effetti materni ed embriotossici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alcool benzilico

Gomma Xantana

Polossamero 188

Saccarina sodica

Acqua depurata

Aroma tutti frutti (Firmenich 51.880/A) contenente olio di arancio dolce, olio concentrato di arancio, glicole propilenico, alcool benzilico, vanillina, aldeide acetica, acetato di amile, butirrato di etile.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

La sospensione va utilizzata entro 21 giorni dalla prima apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone da 240 ml in polietilene ad alta densità con chiusura in polipropilene a prova di bambino, contenente 226 ml di sospensione di atovaquone.

Alla confezione è annesso un cucchiaino dosatore da 5 ml in polipropilene.

6.6 Istruzioni per l'uso

Non diluire.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk,
Citywest Business Campus
Dublino 24,
Irlanda

Rappresentante legale e di vendita:
GlaxoSmithKline S.p.A.
Via A. Fleming 2,
37135
Verona

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Wellvone Sospensione 750 mg/5 ml: A.I.C. 029557028

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08 Luglio 1997

Data del rinnovo più recente: 21 maggio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO