RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Wellvone 750 mg/5 ml suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose de 5 ml de suspension buvable contient 750 mg d'atovaquone.

Excipient à effet notoire :
Chaque dose de 5 ml de suspension buvable contient 50,66 mg d'alcool benzylique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable.

Wellvone suspension buvable est un liquide de couleur jaune vif.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Wellvone suspension est indiqué dans :
Traitement de la phase aiguë de la pneumonie à *Pneumocystis (*PCP, causée par *Pneumocystis jiroveci*, autrefois classifié comme *P. carinii)* dans les formes peu à modérément sévères [différence alvéolo-capillaire en oxygène ($P(A\text{-}a)O_2$) ≤ 45 mmHg (6 kPa) et pression partielle artérielle en oxygène (PaO_2) ≥ 60 mmHg (8 kPa)] chez les patients intolérants au traitement par le cotrimoxazole (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

On insistera auprès des patients sur la nécessité de prendre la totalité de la dose de Wellvone prescrite avec des aliments. La présence d'aliments, en particulier riches en graisses, augmente la biodisponibilité de Wellvone d'un facteur 2 à 3.

La cuillère-mesure de 5 ml fournie dans la boîte doit être utilisée pour mesurer la dose nécessaire.

Posologie chez l'adulte
Pneumonie à *Pneumocystis* :
La posologie orale recommandée est de 750 mg 2 fois par jour (1 x 5 ml, matin et soir), tous les jours, pendant 21 jours, administrés avec des aliments.

Des doses plus élevées peuvent être plus efficaces chez certains patients (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
L'efficacité clinique n'a pas été étudiée chez l'enfant.

Sujets âgés
Aucune étude n'a été effectuée avec le Wellvone chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale ou hépatique
L'utilisation de Wellvone n'a pas été étudiée de façon spécifique chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale significative (voir rubrique 5.2). S'il s'avère nécessaire de traiter de tels patients avec Wellvone, la prudence est recommandée et l'administration devra être étroitement surveillée. Wellvone contient de l'alcool benzylique (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions indésirables cutanées sévères (SCARs)
Des réactions indésirables cutanées sévères (SCARs), y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant mettre la vie en danger ou être mortelles, ont été rapportées en association au traitement par Wellvone. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de réaction indésirable cutanée sévère et doivent consulter leur médecin immédiatement en cas d'apparition de signes ou symptômes évocateurs. Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, le traitement par Wellvone doit être interrompu immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé (le cas échéant). Si le patient a développé une réaction indésirable cutanée sévère telle que SSJ ou DRESS lors de l'utilisation de Wellvone, le traitement ne peut en aucun cas être repris (voir rubrique 4.8).

Érythème multiforme (EM)
Des cas d'érythème multiforme ont été rapportés chez des patients traités par Wellvone. Si des signes ou symptômes évocateurs d'un érythème multiforme apparaissent, le traitement par Wellvone doit être interrompu immédiatement et un traitement alternatif approprié doit être envisagé (voir rubrique 4.8).

L'existence de diarrhée lors de la mise en route du traitement a été associée à des concentrations plasmatiques d'atovaquone significativement diminuées et a été corrélée avec une fréquence plus élevée d'échecs thérapeutiques et un plus faible taux de survie. C'est pourquoi, en cas de diarrhée et chez les patients ayant des difficultés à prendre Wellvone avec des aliments, d'autres traitements devront être envisagés.

Les patients recevant en même temps de la tétracycline doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante d'atovaquone et d'éfavirenz ou d'inhibiteurs de protéases boostés doit être évitée autant que possible (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante d'atovaquone et de rifampicine ou de rifabutine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante de métoclopramide n'est pas conseillée. Un autre traitement antiémétique doit être administré (voir rubrique 4.5).

L'atovaquone peut augmenter les niveaux d'étoposide et de ses métabolites.

L'efficacité de Wellvone n'a pas été étudiée de façon systématique :

1. en cas d'échec des autres traitements de la PCP, y compris du co-trixomazole,
2. dans le traitement des épisodes sévères de PCP [$P(A\text{-}a)O_2$ > 45 mmHg (6 kPa)],
3. en prophylaxie de la PCP, ou
4. en comparaison d'un traitement de la PCP par pentamidine administrée par voie intraveineuse.

Il n'y a pas de données disponibles à propos des sujets immunodéprimés non-séropositifs pour le VIH, atteints de PCP.

Aucune expérience clinique du traitement par l'atovaquone n'est acquise chez les sujets âgés. L'administration de l'atovaquone aux sujets âgés devra donc être attentivement surveillée.

Lors d'une atteinte pulmonaire, des causes autres que la PCP devront être soigneusement recherchées afin de pouvoir donner aux patients les traitements additionnels appropriés, Wellvone n'étant pas un traitement efficace pour d'autres pathologies d'origine fongique, bactérienne, mycobactérienne ou virale.

Alcool benzylique
Wellvone contient de l'alcool benzylique qui peut provoquer des réactions allergiques.

L'alcool benzylique est associé au risque de l'accumulation chez le nouveau-né (jusqu'à 4 semaines) en raison de l'immaturité métabolique. L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables graves et à la mort chez les nouveau-nés (« syndrome de suffocation »). La quantité minimale d'alcool benzylique susceptible d'entraîner une toxicité n'est pas connue.

Ne pas utiliser pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (moins de 3 ans), en raison du risque accru de l'accumulation.

Doit être utilisé avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les personnes enceintes ou allaitantes ou chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 5 ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'expérience de l'utilisation de Wellvone étant limitée, des précautions devront être prises lors de son association avec d'autres médicaments.

Une administration concomitante avec la rifampicine ou avec la rifabutine n'est pas recommandée car elle entraîne une diminution des concentrations plasmatiques d'atovaquone d'environ 50 % et 34 % respectivement (voir rubrique 4.4).

Lors d'association avec le métoclopramide, une diminution significative (d'environ 50 %) des concentrations plasmatiques de l'atovaquone a été observée (voir rubrique 4.4). Un autre agent antiémétique doit être administré.

Une diminution des concentrations d'atovaquone pouvant aller jusqu'à 75 % a été observée lors de l'administration simultanée d'éfavirenz et d'inhibiteurs de protéases boostés. Cette combinaison doit être évitée autant que possible (voir rubrique 4.4).

Un traitement concomitant avec de la tétracycline a été associée à une diminution des concentrations plasmatiques de l'atovaquone.

La co-administration d'atovaquone à des doses de 45 mg/kg/jour chez des enfants (n = 9) souffrant de leucémie lymphoblastique aiguë pour la prophylaxie de la PCP a montré une augmentation médiane des concentrations plasmatiques (AUC) de l'étoposide et de son métabolite, l'étoposide catéchol, de 8,6 % et 28,4 % (respectivement par rapport à la co-administration d'étoposide et de sulfaméthoxazole-triméthoprime). Une attention particulière doit être portée aux patients recevant un traitement concomitant avec l'étoposide (voir rubrique 4.4).

Lors des études cliniques réalisées avec le Wellvone, de légères diminutions des concentrations plasmatiques de l'atovaquone (en moyenne inférieures à 3 µg/ml) ont été observées lorsque le produit était associé avec le paracétamol, les benzodiazépines, l'aciclovir, les opiacés, les céphalosporines, les antidiarrhéiques et les laxatifs. La relation causale entre les variations des concentrations plasmatiques de l'atovaquone et l'administration des médicaments susmentionnées n'a pas été établie.

Des essais cliniques ont évalué l'interaction de Wellvone comprimés avec :

La zidovudine : la zidovudine ne semble pas modifier la pharmacocinétique de l'atovaquone. Toutefois, des données de pharmacocinétique ont montré que l'atovaquone semble diminuer la vitesse de transformation de la zidovudine en son métabolite glucuronoconjugué (l'AUC à l'équilibre de la zidovudine était augmentée de 33 % et le pic plasmatique de la concentration en glucuronoconjugué était diminué de 19 %). Aux posologies de 500 ou 600 mg/jour de zidovudine, il semble cependant peu probable que l'association de Wellvone, en traitement d'une phase aiguë d'une PCP pendant 3 semaines, puisse conduire à une augmentation de la fréquence des effets indésirables imputables à de plus fortes concentrations plasmatiques de zidovudine.

La didanosine (ddI) : la ddI ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de l'atovaquone comme démontré dans une étude d'interaction médicamenteuse prospective en administrations répétées. Cependant, après co-administration de la didanosine et de l'atovaquone, une diminution de 24 % de l'AUC a été observée pour la ddI, sans que ceci ne semble avoir des répercussions significatives sur le plan clinique.

Néanmoins, les modes d'interaction(s) étant inconnus, les effets de l'administration de l'atovaquone sur la zidovudine et sur la didanosine pourraient être plus importants avec l'atovaquone en suspension. Des concentrations plus élevées en atovaquone pouvant être obtenues avec la forme suspension, cela pourrait entraîner des modifications plus importantes de l'aire sous la courbe (AUC) de la zidovudine ou de la didanosine que celles observées dans les études d'interactions réalisées avec la forme comprimé. Chez les patients recevant de l'atovaquone et de la zidovudine, une surveillance régulière des effets indésirables liés à la zidovudine est recommandée.

L'administration concomitante de Wellvone et d'indinavir a entraîné une diminution significative de la C_{min} (diminution de 23 % ; IC 90 % : 8-35 %) et de l'AUC de l'indinavir (diminution de 9 % ; IC 90 % : 1-18 %). Lors de l'association de ces deux médicaments, une attention particulière devra être portée au risque potentiel d'échec du traitement par l'indinavir.

Dans les essais cliniques réalisés avec Wellvone, les substances suivantes n'ont pas été associées à une variation des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de l'atovaquone : le fluconazole, le clotrimazole, le kétoconazole, les antacides, les corticoïdes systémiques, les AINS, les antiémétiques (à l'exception du métoclopramide) et les antihistaminiques H_2.

L'atovaquone est fortement liée aux protéines plasmatiques, aussi des précautions devront être prises lors de l'administration de Wellvone en association avec d'autres produits fortement liés aux protéines et ayant un index thérapeutique étroit. *In vivo,* l'atovaquone ne modifie pas la pharmacocinétique, le métabolisme ni le taux de liaison aux protéines plasmatiques de la phénytoïne. *In vitro,* aucune interaction due à la liaison aux protéines plasmatiques n'a été observée entre l'atovaquone et la quinine, la phénytoïne, la warfarine, le sulfaméthoxazole, l'indométacine ou le diazépam.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas d'information sur les effets de l'atovaquone administrée au cours de la grossesse chez l'être humain. L'atovaquone ne doit pas être utilisée au cours de la grossesse, sauf si le bénéfice du traitement pour la mère l'emporte sur le risque pour le fœtus. Wellvone contient de l'alcool benzylique (voir rubrique 4.4).

Les données disponibles chez l'animal sont insuffisantes pour évaluer le risque potentiel encouru sur la reproduction.

Allaitement
Aucune donnée concernant l'excrétion de l'atovaquone dans le lait maternel n'est disponible. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement. Wellvone contient de l'alcool benzylique (voir rubrique 4.4).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a évalué l'effet de Wellvone sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines mais, de par la pharmacologie de ce médicament, aucun effet sur de telles activités n'est attendu.

4.8 Effets indésirables

Les patients participant à des études cliniques effectuées avec l'atovaquone ont souvent présenté des effets indésirables compatibles avec la progression de la maladie causée par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) à un stade avancé ou un traitement concomitant. Les effets indésirables suivants ont été observés et ont été rapportés comme ayant une relation causale présumée (au moins possible) avec un traitement contenant de l'atovaquone, à des fréquences que vous trouverez détaillées ci-dessous.

On a utilisé la convention suivante pour répertorier les fréquences : très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100); rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique
Fréquent : anémie, neutropénie

Affections du système immunitaire
Fréquent : réactions d'hypersensibilité, y compris angio-œdème, bronchospasme et sensation de constriction pharyngée

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Fréquent : hyponatrémie

Affections psychiatriques
Fréquent : insomnie

Affections du système nerveux
Fréquent : céphalées

Affections gastro-intestinales
Très fréquent : nausées
Fréquent : diarrhée, vomissements

Affections hépatobiliaires
Fréquent : élévation des enzymes hépatiques

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Très fréquent : éruptions cutanées, prurit
Fréquent : urticaire
Fréquence indéterminée : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, érythème multiforme (voir rubrique 4.4)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Fréquent : fièvre

Investigations
Peu fréquent : élévation du taux d'amylase

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division
de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'expérience est insuffisante pour prédire les conséquences ou suggérer un traitement spécifique en cas de surdosage en atovaquone. Néanmoins, dans les cas de surdosage rapportés, les effets observés étaient compatibles avec les effets indésirables connus du médicament. S'il y a surdosage, le patient devra être suivi et un traitement standard de soutien devra être appliqué.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiprotozoaires - autres agents contre l'amibiase et autres maladies à protozoaires, code ATC : P01A X06.

Mécanisme d'action
L'atovaquone est un inhibiteur spécifique et puissant de la chaîne de transport des électrons des mitochondries eucaryotes, chez plusieurs protozoaires parasites et le champignon parasite *P. jiroveci*. Son site d'action semble être le complexe cytochrome bc1 (complexe III). L'effet métabolique final de ce type d'action semble être une inhibition de la synthèse de l'acide nucléique et de l'ATP.

Microbiologie
L'atovaquone exerce une puissante activité vis-à-vis de *Pneumocystis* sp., aussi bien *in vitro* que dans les modèles animaux (CI_{50} : 0,5-8 µg/ml).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
L'atovaquone est une molécule très lipophile, avec une faible solubilité aqueuse. Elle est liée à 99,9 % aux protéines plasmatiques. Sa biodisponibilité diminue relativement avec des doses uniques supérieures à 750 mg et montre une variabilité interindividuelle importante. La biodisponibilité absolue moyenne d'une dose unique de 750 mg d'atovaquone en suspension buvable, administrée avec une prise alimentaire chez des hommes adultes séropositifs pour le VIH est de 47 % (versus 23 % pour Wellvone comprimés). Après administration intraveineuse, le volume de distribution et la clairance ont été déterminés à 0,62 ± 0,19 l/kg et 0,15 ± 0,09 ml/min/kg, respectivement.

Lorsque l'atovaquone est administrée avec une prise alimentaire, sa biodisponibilité est fortement augmentée. Chez le volontaire sain, un petit déjeuner standard (23 g d'apport lipidique, 610 kcal) augmente d'un facteur 2 à 3 la biodisponibilité après une prise unique de 750 mg. L'AUC était multipliée par un facteur 2,5 et la C_{max} moyenne par 3,4. Les valeurs moyennes des AUC, pour la suspension, étaient respectivement de 324,3 (± 115,0) µg/ml.h chez les volontaires à jeun et 800,6 (± 319,8) µg/ml.h chez les volontaires ayant mangé.

Lors des études de tolérance et de pharmacocinétique effectuées chez des patients atteints de PCP, les résultats suivants ont été obtenus :

Schéma posologique	750 mg, 2 fois par jour	1 000 mg, 2 fois par jour
Nombre de patients	18	9
Css moyenne (range)	22 µg/ml (6 à 41 µg/ml)	25,7 µg/ml (15 à 36 µg/ml)
% de patients avec Css moyenne > 15µg/ml	67 %	100 %

Au cours d'un essai de pharmacocinétique et de tolérance portant sur un nombre limité de patients volontaires infectés par le VIH et présentant des critères de sévérité comparables à ceux des patients atteints de PCP, l'administration de deux posologies plus élevées d'atovaquone [750 mg trois fois par jour (n= 8) et 1500 mg deux fois par jour (n= 8)] a entraîné une C moyenne similaire pour chacune des deux posologies : 24,8 µg/ml (7-40) et 23,4 µg/ml (7-35). De plus, pour les deux posologies, une C moyenne à l'état d'équilibre, strictement supérieure à 15 µg/ml a été atteinte chez 87,5 % des patients.

Des concentrations plasmatiques moyennes supérieures à 15 µg/ml à l'état d'équilibre peuvent laisser supposer un taux élevé (>90 %) de réussite.

Biotransformation/élimination
Chez les volontaires sains et les patients atteints de SIDA, la demi-vie de l'atovaquone est de 2 à 3 jours.

Chez les volontaires sains, l'atovaquone ne semble pas être métabolisée et son excrétion urinaire est négligeable. Elle est majoritairement éliminée sous forme inchangée dans les selles (> 90 %).

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité
Les études de carcinogénicité chez la souris ont montré une augmentation de l'incidence d'adénomes et carcinomes hépatocellulaires, sans détermination de la dose sans effet. Ceci n'a pas été observé chez le rat et les tests de mutagénicité étaient négatifs. Ces observations semblent être liées à la sensibilité intrinsèque des souris à l'atovaquone et ne sont pas considérées comme pertinentes en regard de la situation clinique.

Toxicologie de la reproduction
Les études chez le lapin à des doses comprises entre 600 à 1200 mg/kg ont montré des effets toxiques chez la mère et l'embryon.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Alcool benzylique (E1519)
Gomme xanthane
Poloxamère 188
Saccharine sodique
Eau purifiée
Arôme Tutti Frutti (Firmenich 51.880/A) contenant : huile essentielle d'orange douce, huile essentielle d'orange concentrée, propylèneglycol (E1520), alcool benzylique (E1519), vanilline, aldéhyde acétique, acétate d'amyle, butyrate d'éthyle.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

12 mois.

La suspension peut être conservée jusqu'à 21 jours après la première ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Flacon de 240 ml en polyéthylène avec fermeture de sécurité enfant en polypropylène, contenant 226 ml de suspension buvable.

Une cuillère-mesure (polypropylène) est incluse dans l’emballage.

6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation

Ne pas diluer.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

8. NUMERO D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE185613; LU: 2007069299

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

Date de première autorisation : 7 août 1997.
Date de dernier renouvellement : 14 mai 2007.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

27/04/2026