SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Wellvone 750 mg/5 ml suspensie voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke dosis van 5 ml van de suspensie voor oraal gebruik bevat 750 mg atovaquon.

Hulpstof met bekend effect:
Elke dosis van 5 ml van de suspensie voor oraal gebruik bevat 50,66 mg benzylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik

Wellvone suspensie voor oraal gebruik is een heldergele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Wellvone suspensie is bestemd voor:
Acute behandeling van lichte tot matige vormen van Pneumocystis-pneumonie (PCP, veroorzaakt door *Pneumocystis jiroveci*, voorheen geclassificeerd als *P. carinii*) [verschil van de alveolaire en de arteriële zuurstofspanning ((A–a) DO2) ≤ 45 mmHg (6 kPa) en zuurstofspanning in arterieel bloed (PaO2) ≥ 60 mmHg (8 kPa) wanneer omgevingslucht wordt ingeademd] bij patiënten die intolerant zijn voor behandeling met co–trimoxazol (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Men dient patiënten er nadrukkelijk op te wijzen dat de volledige voorgeschreven dosis Wellvone met voedsel moet worden ingenomen. De aanwezigheid van voedsel, in het bijzonder voedsel met een hoog vetgehalte, vergroot de biologische beschikbaarheid van Wellvone met een factor 2 tot 3.

De maatlepel van 5 ml die in de verpakking zit moet gebruikt worden om de vereiste dosis af te meten.

Dosering bij volwassen
Pneumocystis-pneumonie:
De aanbevolen orale dosis is twee maal daags 750 mg (1 x 5 ml 's morgens en 's avonds) in te nemen met voedsel gedurende 21 dagen.

Hogere doses kunnen wellicht effectiever zijn bij sommige patiënten (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
De klinische werkzaamheid is niet onderzocht bij kinderen.

Ouderen
Er zijn geen onderzoeken met Wellvone bij ouderen verricht (zie rubriek 4.4).

Verminderde nier- of leverfunctie
Het gebruik van Wellvone is niet specifiek onderzocht bij patiënten met aanzienlijk verminderde lever- of nierfunctie (zie rubriek 5.2). Indien het noodzakelijk is om dergelijke patiënten met Wellvone te behandelen, wordt voorzichtigheid aanbevolen en dient de toediening nauwgezet te worden gecontroleerd. Wellvone bevat benzylalcohol (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige bijwerkingen van de huid (*severe cutaneous adverse reactions,* SCAR's)
Bij behandeling met Wellvone zijn ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's) gemeld, waaronder het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn. De patiënten moeten worden ingelicht over de tekenen en symptomen van ernstige bijwerkingen van de huid en moeten meteen medisch advies vragen als ze tekenen of symptomen krijgen die daarop wijzen. Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties kunnen duiden, dient de behandeling met Wellvone onmiddellijk te worden gestaakt en dient (waar van toepassing) een alternatief te worden overwogen. Als de patiënt een ernstige bijwerking van de huid zoals SJS of DRESS heeft gekregen door het gebruik van Wellvone, mag de behandeling niet opnieuw worden gestart (zie rubriek 4.8).

Multiform erytheem
Er zijn gevallen van multiform erytheem gemeld bij patiënten die behandeld worden met Wellvone. Als er tekenen of symptomen optreden die op multiform erytheem kunnen duiden, dient de behandeling met Wellvone onmiddellijk te worden gestaakt en dient een alternatieve behandeling te worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Het is aangetoond dat diarree bij het begin van de behandeling gepaard gaat met significant lagere plasmaspiegels van atovaquon. Deze houden op hun beurt verband met een hogere incidentie van falen van de behandeling en een geringer overlevingspercentage. Bij patiënten met diarree en bij patiënten die moeite hebben om Wellvone in te nemen met voedsel, dienen daarom andere behandelingen te worden overwogen.

Patiënten die tegelijkertijd tetracycline krijgen, moeten nauwgezet worden gevolgd (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van atovaquon en efavirenz of gebooste proteaseremmers moet zoveel mogelijk worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van atovaquon met rifampicine of rifabutine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van metoclopramide wordt niet aanbevolen. Er moet een andere anti-emetische behandeling worden gegeven (zie rubriek 4.5).

Atovaquon kan de spiegels van etoposide en zijn metaboliet verhogen (zie rubriek 4.5).

De werkzaamheid van Wellvone is niet systematisch onderzocht:

1. bij patiënten bij wie andere PCP therapieën faalden, met inbegrip van co-trimoxazol,
2. als behandeling van ernstige episoden van PCP [(A–a) DO2 > 45 mmHg (6kPa)],
3. als profylactische behandeling tegen PCP, of
4. in vergelijking met intraveneus pentamidine voor de behandeling van PCP.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over niet met hiv geïnfecteerde, immuungedeprimeerde patiënten met PCP.

Er bestaat geen klinische ervaring van de behandeling met atovaquon bij oudere personen. Om deze reden dienen oudere personen zorgvuldig te worden gecontroleerd.

Patiënten met een longziekte dienen zorgvuldig te worden onderzocht op andere oorzaken van hun aandoening dan PCP en met geschikte additionele middelen te worden behandeld, aangezien Wellvone geen doeltreffende behandeling vormt voor ziekten veroorzaakt door schimmels, bacteriën, mycobacteriën of virussen.

Benzylalcohol
Wellvone bevat benzylalcohol die allergische reacties kan veroorzaken.

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op accumulatie bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken) vanwege metabole onrijpheid. Intraveneuze toediening van benzylalcohol is in verband gebracht met ernstige bijwerkingen en overlijden bij neonaten ('gasping'-syndroom). De minimale hoeveelheid benzylalcohol waarbij toxiciteit kan optreden is niet bekend.

Niet langer dan een week gebruiken bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), vanwege een verhoogd risico door accumulatie.

Moet met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen die zwanger zijn of borstvoeding geven of bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 5 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gezien de ervaring beperkt is, dienen voorzorgsmaatregelen genomen te worden met het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen in combinatie met Wellvone.

Gelijktijdige toediening met rifampicine of met rifabutine wordt niet aanbevolen omdat het de plasmaconcentraties van atovaquon vermindert met respectievelijk ongeveer 50% en 34% (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige behandeling met metoclopramide ging gepaard met een aanzienlijke vermindering (ongeveer 50%) van de plasmaconcentraties van atovaquon (zie rubriek 4.4). Er moet een andere anti-emetische behandeling worden gegeven.

Bij toediening met efavirenz of gebooste proteaseremmers, werd een daling tot 75% van de atovaquon concentraties waargenomen. Deze combinatie moet zoveel mogelijk worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige behandeling met tetracycline ging gepaard met een daling van de plasmaconcentraties van atovaquon.

Gelijktijdige toediening van atovaquon in een dosering van 45 mg/kg/dag bij kinderen (n = 9) met acute lymfatische leukemie voor profylaxe van PCP verhoogde de plasmaconcentraties (AUC) van etoposide en zijn metaboliet etoposidecatechol met respectievelijk 8,6% en 28,4% (mediane waarde) in vergelijking met gelijktijdige toediening van etoposide en sulfametoxazol-trimetoprim. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die een gelijktijdige behandeling met etoposide krijgen (zie rubriek 4.4).

In klinische studies met Wellvone werden geringe dalingen van de plasmaconcentraties van atovaquon (gemiddeld < 3 µg/ml) gezien bij gelijktijdige toediening van paracetamol, benzodiazepines, aciclovir, opiaten, cefalosporines, antidiarreïca en laxeermiddelen.
Het oorzakelijk verband tussen de veranderingen in plasmaconcentraties van atovaquon en de hierboven genoemde geneesmiddelen is onbekend.

Klinische studies met Wellvone tabletten hebben interacties onderzocht met:

Zidovudine: zidovudine blijkt de farmacokinetiek van atovaquon niet te beïnvloeden. Farmacokinetische gegevens wijzen er echter op dat atovaquon de snelheid waarmee zidovudine tot zijn glucuronide metaboliet wordt omgezet, verlaagt (AUC van zidovudine bij steady-state was met 33% vergroot en de piek plasmaconcentratie van het glucuronide was met 19% verminderd). Het is echter onwaarschijnlijk dat bij doseringen van zidovudine van 500 of 600 mg/dag een gelijktijdige behandeling met Wellvone gedurende 3 weken tijdens een acute PCP fase zal leiden tot een verhoogde incidentie van bijwerkingen die te wijten zijn aan hogere plasmaspiegels van zidovudine.

Didanosine (ddI): in een prospectieve geneesmiddelinteractiestudie met ddI met herhaalde toedieningen is vastgesteld dat de farmacokinetiek van atovaquon niet door ddI wordt beïnvloed. De AUC-waarde van ddI nam evenwel met 24% af na gelijktijdige toediening met atovaquon. Het is onwaarschijnlijk dat dit klinisch significant is.

Rekening houdend met het feit dat het werkingsmechanisme van de interactie onbekend is, zou het kunnen dat de effecten van atovaquon op zidovudine en ddI groter zijn na toediening van atovaquon als suspensie. Aangezien er na toediening van atovaquon in de vorm van suspensie hogere plasmaspiegels kunnen worden bereikt, kan dit grotere veranderingen in de AUC-waarden van zidovudine of ddI induceren dan deze waargenomen in de interactiestudies uitgevoerd met de tabletten. Patiënten die atovaquon en zidovudine gebruiken, dienen regelmatig te worden gecontroleerd op bijwerkingen geassocieerd met zidovudine.

De gelijktijdige toediening van Wellvone en indinavir leidde tot een significante vermindering van de C_{min} (vermindering van 23%; IC 90%: 8-35%) en van de AUC van indinavir (vermindering van 9%; IC 90%: 1-18%). Wanneer deze twee geneesmiddelen samen worden toegediend, dient er bijzondere aandacht te worden besteed aan het mogelijke falen van de behandeling met indinavir.
De volgende geneesmiddelen zijn in klinische studies met Wellvone niet in verband gebracht met een verandering in de steady–state plasmaconcentraties van atovaquon: fluconazol, clotrimazol, ketoconazol, antacida, systemische corticosteroïden, niet–steroïdale anti-inflammatoire middelen, anti-emetica (uitgezonderd metoclopramide) en H2–receptorblokkers.

Atovaquon is in grote mate aan plasma–eiwitten gebonden; voorzorgen moeten dus genomen worden wanneer Wellvone gelijktijdig wordt toegediend met andere geneesmiddelen met een grote plasma-eiwitbinding en een smalle therapeutische index. *In vivo* wordt de farmacokinetiek, het metabolisme of de mate van eiwitbinding van fenytoïne niet door atovaquon beïnvloed. *In vitro* is er op het niveau van de plasma–eiwitbinding geen interactie waargenomen tussen atovaquon en kinine, fenytoïne, warfarine, sulfamethoxazol, indometacine of diazepam.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er is geen informatie over de effecten van toediening van atovaquon tijdens de zwangerschap bij de mens. Atovaquon dient tijdens de zwangerschap niet te worden gebruikt tenzij het therapeutische voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijk risico voor de foetus. Wellvone bevat benzylalcohol (zie rubriek 4.4).

Er zijn onvoldoende gegevens uit dierstudies om het mogelijke risico voor het vermogen tot voortplanting te kunnen beoordelen.

Borstvoeding
Het is niet bekend of atovaquon in moedermelk wordt uitgescheiden en derhalve wordt het geven van borstvoeding afgeraden. Wellvone bevat benzylalcohol (zie rubriek 4.4).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies verricht naar het effect van Wellvone op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen, maar gezien de farmacologie van het geneesmiddel verwacht men geen nadelig effect op dergelijke activiteiten.

4.8 Bijwerkingen

Patiënten die deelnamen aan de klinische studies met atovaquon vertoonden bijwerkingen in lijn met het verloop van hun hiv–ziekte in een gevorderd stadium of met de concomitante therapie. De volgende bijwerkingen werden waargenomen en gerapporteerd als hebbende een vermoedelijk (op zijn minst mogelijk) oorzakelijk verband met de behandeling met atovaquon, met de volgende frequenties:

De volgende overeenkomst wordt gebruikt voor de frequentieclassificatie: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Vaak: anemie, neutropenie

Immuunsysteemaandoeningen
Vaak: overgevoeligheidsreacties, waaronder angio-oedeem, bronchospasme en dichtzittende keel

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Vaak: hyponatriëmie

Psychische stoornissen
Vaak: slapeloosheid

Zenuwstelselaandoeningen
Vaak: hoofdpijn

Maagdarmstelselaandoeningen
Zeer vaak: misselijkheid
Vaak: diarree, braken

Lever- en galaandoeningen
Vaak: verhoging van de leverenzymen

Huid- en onderhuidaandoeningen
Zeer vaak: huiduitslag, pruritus
Vaak: urticaria
Niet bekend: Stevens-Johnson-syndroom, geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen, multiform erytheem (zie rubriek 4.4)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Vaak: koorts

Onderzoeken
Soms: verhoogde amylasewaarden

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is onvoldoende ervaring om in geval van overdosering met atovaquon de gevolgen te voorspellen of om een specifieke behandeling aan te bevelen. In de gerapporteerde gevallen van overdosering waren de waargenomen gevolgen evenwel in lijn met de bekende bijwerkingen van het geneesmiddel. In geval van overdosering zal de patiënt gecontroleerd moeten worden en zal een standaard ondersteunende behandeling toegepast moeten worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiprotozoaire middelen - andere middelen tegen amoebiasis en andere protozoaire ziekten, ATC-code: P01A X06.

Werkingsmechanisme
Atovaquon is een selectieve en sterke remmer van de eukaryotische mitochondriale elektronen transportketen in een aantal parasitaire protozoën en in de parasitaire schimmel *P. jiroveci*. Het aangrijpingspunt blijkt het cytochroom bc1-complex te zijn (complex III). Het uiteindelijke metabole effect van een dergelijke blokkering is waarschijnlijk de remming van de nucleïnezuur– en de ATP–synthese.

Microbiologie
Atovaquon heeft een sterke activiteit t.o.v. *Pneumocystis* sp., zowel *in vitro* als in diermodellen, (IC50 0,5–8 µg/ml).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Atovaquon is een zeer lipofiele verbinding met een geringe oplosbaarheid in water. De mate van binding aan plasmaproteïnen is 99,9%. De biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel vertoont een relatieve afname bij enkelvoudige doses boven 750 mg en kent een aanzienlijke inter–individuele variabiliteit. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van een enkelvoudige dosis van 750 mg atovaquon suspensie toegediend met voedsel aan volwassen, met hiv geïnfecteerde mannen is 47% (voor Wellvone tabletten is dit 23%). Na intraveneuze toediening bedraagt het verdelingsvolume 0,62 ± 0,19 l/kg en de klaring 0,15 ± 0,09 ml/min/kg.

De biologische beschikbaarheid van atovaquon is groter indien toegediend met voedsel.
Bij gezonde vrijwilligers vergrootte een standaard ontbijt (23 g vet; 610 kcal) de biologische beschikbaarheid 2 tot 3–voudig na een enkelvoudige dosis van 750 mg. De AUC nam toe met een factor 2,5 en de gemiddelde C_{max} met een factor 3,4. De gemiddelde AUC-waarde (± SD) voor de suspensie bedroeg 324,3 (± 115,0) µg/ml.u bij nuchtere vrijwilligers en 800,6 (± 319,8) µg/ml.u bij vrijwilligers na voedselinname.

In een veiligheidsstudie en een farmacokinetische studie bij patiënten met PCP werden de volgende resultaten verkregen:

Doseerschema	750 mg bid	1.000 mg bid
Aantal patiënten	18	9
Gemiddelde plasmaconcentratie bij steady state ($C_{average}$, ss) (range)	22 µg/ml (6-41)	25,7 µg/ml (15-36)
% patiënten met $C_{average}$, ss > 15µg/ml	67%	100%

Tijdens een studie naar de farmacokinetiek en de tolerantie uitgevoerd bij een beperkt aantal vrijwillige patiënten geïnfecteerd met het hiv, en die criteria vertoonden die even ernstig waren als die bij patiënten met PCP, leidde de toediening van twee hogere doseringen atovaquon [750 mg drie keer per dag (n=8) en 1.500 mg twee keer per dag (n=8)] tot een vergelijkbare gemiddelde plasmaconcentratie voor elk van beide doseringen: 24,8 µg/ml (7-40) en 23,4 µg/ml (7-35) respectievelijk. Bovendien werd voor beide doseringen een gemiddelde concentratie bij steady state > 15 µg/ml bereikt bij 87,5% van de patiënten.

Een gemiddelde steady state concentratie boven 15 µg/ml laat een hoge (> 90%) succesfactor vermoeden.

Biotransformatie/eliminatie
De halfwaardetijd van atovaquon is bij gezonde vrijwilligers en personen met aids 2–3 dagen.

Bij gezonde vrijwilligers zijn er geen aanwijzingen dat het geneesmiddel wordt gemetaboliseerd en de uitscheiding van atovaquon in de urine is verwaarloosbaar; de oorspronkelijke stof wordt voornamelijk (> 90%) onveranderd met de feces uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniteit
Carcinogeniteitsstudies in muizen laten een verhoogde incidentie zien van hepatocellulaire adenomen en carcinomen zonder bepaling van het niveau van het no observed adverse effect. Deze bevindingen werden niet bij ratten waargenomen en mutageniteitstesten waren negatief. Deze bevindingen lijken samen te hangen met de inherente gevoeligheid van muizen voor atovaquon en kunnen in de klinische situatie als niet relevant worden beschouwd.

Reproductietoxiciteit
Studies bij konijnen in het doseringsbereik van 600 en 1200 mg/kg gaven aanwijzingen voor toxiciteit voor het moederdier en het embryo.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzylalcohol (E1519)
Xanthaangom
Poloxameer 188
Natriumsaccharine
Gezuiverd water
Tutti Frutti aroma (Firmenich 51.880/A) met zoete sinaasappelolie, geconcentreerde sinaasappelolie, propyleenglycol (E1520), benzylalcohol (E1519), vanilline, acetaldehyde, amylacetaat, ethylbutyraat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

12 maanden

Na opening kan de suspensie maximaal 21 dagen worden bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een 240 ml fles in polyethyleen met kinderveilige sluiting, bevattende 226 ml suspensie voor oraal gebruik.

Een maatlepel (van polypropyleen) is bijgeleverd in de verpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Niet verdunnen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE185613

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 augustus 1997
Datum van laatste verlenging: 14 mei 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

27/04/2026