

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Wellvone 750 mg/5 ml suspensie voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml suspensie bevat 150 mg atovaquon.

Een eenheidsdosis van 5 ml suspensie bevat 750 mg atovaquon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik.

Wellvone suspensie voor oraal gebruik is een heldere gele vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Wellvone suspensie is geïndiceerd voor de acute behandeling van lichte tot matige vormen van *Pneumocystis carinii* (geherclassificeerd tot *P. jiroveci*) pneumonie (PCP) (verschil van de alveolaire en de arteriële zuurstofspanning $[(A-a) DO_2] \leq 45$ 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 met een factor twee tot drie.

Dosering bij volwassenen

Pneumocystis (geherclassificeerd tot *P. jiroveci*) pneumonie:

De aanbevolen orale dosering is 750 mg tweemaal daags (oftewel 5 ml 's ochtends en 5 ml 's avonds) in te nemen met voedsel gedurende 21 dagen.

Hogere doseringen kunnen wellicht effectiever zijn voor bepaalde patiënten (zie rubriek 5.2).

Dosering bij kinderen

De klinische werkzaamheid is niet onderzocht.

Dosering bij ouderen

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

Dosering bij verminderde nier- of leverfunctie

Wellvone is niet specifiek onderzocht bij patiënten met ernstig verminderde nier- of leverfunctie (zie rubriek 5.2). Indien het noodzakelijk is om dergelijke patiënten met Wellvone te behandelen, wordt voorzichtigheid geadviseerd en dient de toediening nauwgezet te worden gecontroleerd.

4.3 Contra-indicaties

Wellvone suspensie is gecontra-indiceerd bij personen met een bekende overgevoeligheid voor atovaquon of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het is aangetoond dat diarree bij het begin van de behandeling is geassocieerd 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. Om deze reden dienen andere behandelingen te worden overwogen bij dergelijke patiënten en bij patiënten die moeite hebben om Wellvone in te nemen met voedsel.

Patiënten die gelijktijdig tetracycline gebruiken, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van atovaquon en efavirenz of boosted proteaseremmers moet waar 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 dient een ander anti-emeticum te worden gegeven (zie rubriek 4.5).

Atovaquon kan de spiegels van etoposide en de metabolieten ervan verhogen (zie rubriek 4.5).

De werkzaamheid van Wellvone is niet systematisch onderzocht:

- bij patiënten bij wie andere PCP-therapie faalde, met inbegrip van co-trimoxazol
- bij de behandeling van ernstige episoden van PCP [(A-a) DO₂ > 45 mm Hg (6 kPa)]
- als profylactisch middel tegen PCP
- in vergelijking met intraveneus pentamidine voor de behandeling van PCP

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij immunogecompromitteerde patiënten (zonder HIV) die lijden aan PCP.

Er is geen klinische ervaring opgedaan met behandeling met atovaquon bij oudere patiënten. Om deze reden dient het gebruik bij ouderen zorgvuldig te worden gecontroleerd.

Patiënten met een longziekte dienen zorgvuldig te worden onderzocht op andere oorzaken van hun aandoening dan PCP en zo nodig met additionele middelen te worden behandeld. Naar verwachting is Wellvone niet werkzaam tegen ziekten veroorzaakt door andere schimmels, bacteriën, mycobacteriën of virussen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien de ervaring beperkt is, dient men voorzichtig te zijn met het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen in combinatie met Wellvone.

Gelijktijdige toediening van Wellvone met rifampicine of rifabutine wordt niet aanbevolen omdat bekend is dat hierdoor de plasmaconcentratie van atovaquon met respectievelijk ongeveer 50 % en 34 % wordt gereduceerd (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige behandeling met metoclopramide is in verband gebracht met een significante afname (ongeveer 50%) in plasmaconcentraties van atovaquon (zie rubriek 4.4). Er moet een andere anti-emeticumbehandeling worden gegeven.

Er is waargenomen dat de atovaquon concentratie met 75% kan afnemen, wanneer het in combinatie met efavirenz of boosted proteaseremmers gebruikt wordt. Deze combinatie dient waar mogelijk te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige behandeling met tetracycline werd in verband gebracht met afnames van de plasmaconcentratie van atovaquon.

Het gelijktijdig toedienen van atovaquon in doses van 45 mg/kg/dag voor de profylaxe van PCP bij kinderen (n=9) met acute lymfoblastische leukemie, verhoogde de plasmaconcentratie (AUC) van etoposide en zijn metaboliet etoposidecatechol tot een mediaan van 8,6% en 28,4% (respectievelijk in vergelijking met de gelijktijdige toediening van etoposide en sulfamethoxazol-trimethoprim). Er wordt tot voorzichtigheid gemaand bij patiënten die een gelijktijdige behandeling met etoposide ontvangen (zie rubriek 4.4).

In klinische onderzoeken met Wellvone werden geringe dalingen van de plasmaconcentraties van atovaquon (gemiddeld < 3 µg/ml) geassocieerd met gelijktijdige toediening van paracetamol, benzodiazepines, aciclovir, opiaten, cefalosporines, anti-diarrhoïca en laxemiddelen. Het oorzakelijk verband tussen de veranderingen in plasmaconcentraties van atovaquon en de hierboven genoemde geneesmiddelen is onbekend.

Met behulp van klinische onderzoeken is de interactie van Wellvone tabletten onderzocht met zidovudine en didanosine (ddI):

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

In een prospectieve, "multidose", interactiestudie van atovaquon met didanosine (ddI) is vastgesteld dat de farmacokinetiek van atovaquon niet door ddI wordt beïnvloed. Echter, de AUC-waarde van ddI nam met 24 % af na gelijktijdige toediening met atovaquon. Het is onwaarschijnlijk dat dit van klinisch significante betekenis is.

Niettemin, aangezien de werkingsmechanismen van de interacties onbekend zijn, kunnen de effecten van toediening van atovaquon op zidovudine en ddI groter zijn na toediening van atovaquon als suspensie voor oraal gebruik. De mogelijk hogere plasmaspiegels van atovaquon na toediening van de suspensie voor oraal gebruik, zouden grotere veranderingen in de AUC-waarden van zidovudine of ddI kunnen induceren dan de veranderingen waargenomen na toediening van atovaquon als tabletten. Patiënten die atovaquon en zidovudine gebruiken, dienen regelmatig te worden gecontroleerd op met zidovudine geassocieerde bijwerkingen.

Gelijktijdige toediening van Wellvone en indinavir resulteert in een significante afname van de C_{\min} van indinavir (23 % afname; 90 % BI 8-35 %) en van de AUC (9 % afname; 90 % BI, 1-18 %). Voorzichtigheid moet worden geboden voor het gelijktijdig toepassen met atovaquon door het mogelijke risico op het mislukken van de behandeling met indinavir.

De volgende geneesmiddelen werden in klinische onderzoeken met Wellvone niet in verband gebracht met een verandering in de steady-state plasmaconcentraties van atovaquon: fluconazol, clotrimazol, ketoconazol, antacida, systemische corticosteroiden, niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), antiemetica (metoclopramide uitgezonderd) en H_2 -antagonisten.

Atovaquon is in grote mate aan plasma-eiwitten gebonden en voorzichtigheid moet worden betracht wanneer Wellvone gelijktijdig wordt toegediend met andere geneesmiddelen met een grote plasma-eiwitbinding en

een geringe therapeutische breedte. *In vivo* wordt de farmacokinetiek, metabolisme of de mate van eiwitbinding van fenytoïne niet beïnvloed door atovaquon. *In vitro* is er op het niveau van de plasma-eiwitbinding geen interactie 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 elk mogelijk risico voor de zich ontwikkelende foetus.

Er zijn onvoldoende gegevens uit dieronderzoeken 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 niet aanbevolen.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot het effect van Wellvone op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, maar een nadelig effect op zulke activiteiten wordt op basis van de farmacologie van het geneesmiddel niet verwacht.

4.8 Bijwerkingen

Patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken met atovaquon hadden vaak bijwerkingen ervaren die consistent zijn met het verloop van gevorderd Humaan Immunodeficiëntie Virus (HIV) ziekte of met gelijktijdig gebruikte middelen. De volgende bijwerkingen zijn gemeld en blijken een verwacht (ten minste mogelijk) causaal verband te hebben met de behandeling met atovaquon, in de hieronder vermelde frequenties.

De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) of zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet worden bepaald uit de beschikbare gegevens).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: anemie, neutropenie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: hyponatriëmie

Psychische stoornissen

Vaak: slapeloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: diarree, braken

Lever- en galaandoeningen

Vaak: verhoogde leverenzymspiegels

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: overgevoelheidsreacties, inclusief angio-oedeem, bronchospasme en keelbeklemming

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: rash, pruritus

Vaak: urticaria

Niet bekend: erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: koorts

Onderzoeken

Soms: verhoogde amylasespiegels

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is onvoldoende ervaring om de gevolgen van een overdosering met atovaquon te voorspellen of een specifieke behandeling voor te stellen. Echter, in de gemelde gevallen van overdosering kwamen de waargenomen effecten overeen met de bekende bijwerkingen van het geneesmiddel. In het geval van overdosering dient de patiënt te worden gecontroleerd en dient standaard ondersteunende behandeling te worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antiprotozoa, ATC-code: P01A X06

Werkingsmechanisme

Atovaquon behoort tot een nieuwe therapeutische klasse met een nieuw werkingsmechanisme. Het is een selectieve en sterke remmer van de eukaryotische mitochondriale elektronentransportketen in een aantal van de parasitaire protozoën. Het aangrijpingspunt blijkt het cytochroom-bcl-complex (complex III) te zijn. Het uiteindelijke metabole effect van een dergelijke blokkade is waarschijnlijk de remming van de nucleïnezuur- en de ATP-synthese.

Microbiologie

Atovaquon heeft een sterk antiprotozoaire activiteit, zowel *in vitro* als in diermodellen, in het bijzonder tegen de parasitaire protozoachtige schimmel *Pneumocystis carinii* (IC₅₀ 0,1–1,0 µg/ml).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Atovaquon is een zeer lipofiele verbinding met een geringe oplosbaarheid in water. De mate van binding aan plasma-eiwitten is 99,9 %. De biologische beschikbaarheid van het geneesmiddel vertoont een relatieve afname bij enkelvoudige doses boven 750 mg en kent een aanzienlijke interindividuele variabiliteit. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van een enkelvoudige dosis van 750 mg atovaquon suspensie voor oraal gebruik toegediend met voedsel aan volwassen, HIV-positieve mannen is 47 % (voor Wellvone tabletten is dit 23 %). Na intraveneuze toediening bedraagt het verdelingsvolume $0,62 \pm 0,19$ l/kg en de klaring $0,15 \pm 0,09$ ml/min/kg.

De biologische beschikbaarheid van atovaquon is groter wanneer atovaquon wordt toegediend met voedsel dan in een nuchtere toestand. Bij gezonde vrijwilligers vergrootte een standaardontbijt (23 g vet; 610 kcal) de biologische beschikbaarheid twee- tot drievoudig na een enkelvoudige dosis van 750 mg.

De gemiddelde oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd curve (AUC) van atovaquon was met een factor 2,5 toegenomen en de gemiddelde C_{max} was met een factor 3,4 toegenomen. De gemiddelde (\pm SD) AUC-waarden voor de suspensie voor oraal gebruik waren $324,3 (\pm 115,0)$ μ g/ml.uur in nuchtere toestand en $800,6 (\pm 319,8)$ μ g/ml.uur na inname met voedsel.

In een veiligheids- en farmacokinetisch onderzoek bij patiënten met PCP werden de volgende resultaten verkregen:

doseringschema	750 mg tweemaal daags	1.000 mg tweemaal daags
aantal patiënten	18	9
gemiddelde plasmaconcentratie bij steady-state ($C_{average, ss}$) (spreiding)	22 μ g/ml (6-41)	25,7 μ g/ml (15-36)
% patiënten met $C_{average, ss} > 15$ μ g/ml	67 %	100 %

In een klein veiligheids- en farmacokinetisch onderzoek met twee hogere doseringsschema's (750 mg driemaal daags [n=8] en 1500 mg tweemaal daags [n=8]) bij HIV-geïnfecteerde vrijwilligers met ernst van de ziektecriteria vergelijkbaar met die van patiënten met PCP, werden vergelijkbare $C_{average}$ bereikt voor de twee doseringen. Deze waren voor de 750 mg driemaal daags en voor de 1500 tweemaal daags: 24,8 μ g/ml (7-40) en 23,4 μ g/ml (7-35) respectievelijk. Bovendien werd bij beide doseringsschema's een $C_{average, ss} > 15$ μ g/ml bereikt in 87,5 % van de patiënten.

Een gemiddelde steady-state concentratie boven 15 μ g/ml voorspelt een hoog (> 90 %) slagingspercentage.

Biotransformatie/Eliminatie

Bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met AIDS is de halfwaardetijd van atovaquon 2 tot 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

Oncogeniteitsonderzoeken bij muizen laten een toename van incidenties zien van hepatocellulaire adenomen en carcinomen zonder bepaling van het "geen waargenomen bijwerkingen" niveau. 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

Onderzoeken bij konijnen in het doseringsbereik van 600 tot 1.200 mg/kg gaven aanwijzingen voor maternale- en embryotoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen:

Benzylalcohol

Xanthaangom

Poloxameer 188

Natriumsaccharine

Gezuiverd water

Tutti frutti-smaakstof (Firmenich 51.880/A) bevat: zoete sinaasappelolie, geconcentreerde sinaasappelolie, propyleenglycol, benzylalcohol, vanilline, aldehyde-acetaat, zetmeelacetaat, ethylbutyraat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

12 maanden

Na eerste opening van de fles kan de suspensie maximaal 21 dagen worden bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een 240 ml HDPE-fles met kinderveilige polypropyleen sluiting, die 226 ml atovaquon suspensie voor oraal gebruik bevat.

Een 5 ml maatlepel (polypropyleen) is bijgevoegd.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet verdunnen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

GlaxoSmithKline BV

Huis ter Heideweg 62

3705 LZ Zeist

Nederland

030-6938100

ninfo@gsk.com

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

RVG 21070

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 maart 1997

Datum van laatste verlenging: 21 mei 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 31 oktober 2018.