

Wellvone[®]

GlaxoSmithKline

Oral suspension 150 mg/ml
(fruktsmak, gul vätska)

M R F

Medel mot protozoer

Aktiv substans:

Atovakvon

ATC-kod:

P01AX06

Läkemedel från GlaxoSmithKline omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-09-05.

Indikationer

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

Kontraindikationer

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

Dosering

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 Farmakokinetik).

Pediatrisk population

Kliniska studier har ej utförts på barn.

Äldre

Inga studier med Wellvone har utförts på äldre patienter (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Nedsatt njur- eller leverfunktion

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

Varningar och försiktighet

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 Interaktioner).

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

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

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

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

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 (6kPa)],
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 natrium (23 mg) per 5 ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

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 Varningar och försiktighet).

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

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

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 Varningar och försiktighet).

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.

ddl (didanosin) - I en prospektiv multidos interaktionsstudie med atovakvon och ddl kunde konstateras att ddl ej påverkar farmakokinetiken hos atovakvon. Emellertid sågs en minskning av AUC för ddl med 24% när ddl 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 ddl 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 ddl 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 iaktas 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 högggradigt bundet till plasmaproteiner och försiktighet bör iaktas 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.

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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

Trafik

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

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 ($< 1/10\ 000$); okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: anemi, neutropeni

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

Immunsystemet

Vanliga: överkänslighetsreaktioner inkluderande angioödem, bronkospasm och trånghetskänsla i halsen

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: hudutslag, klåda

Vanliga: urtikaria

Okänd frekvens: erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom

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, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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.

Farmakodynamik

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).

Farmakokinetik

Absorption

Atovakvon är en höggradigt lipofil substans med låg vattenlöslighet.

Plasmaproteinbindningsgraden är 99,9%. Biotillgängligheten 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	1 000 mg 2 gånger dagligen
Antal patienter	18	9

Dosering	750 mg 2 gånger dagligen	1 000 mg 2 gånger dagligen
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 1 500 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%).

Eliminering

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

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

Prekliniska uppgifter

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 råttor 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.

Innehåll

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.

Förteckning över hjälpämnen

Bensylalkohol (E 1519)

Xantan gummi

Poloxamer 188

Sackarinnatrium

Renat vatten

Tutti Frutti smakämne (Firmenich 51,880/A) innehållande söt apelsinolja, koncentrerad apelsinolja, propylenglykol (E 1520), bensylalkohol (E 1519), vanilin, acetaldehyd, amylacetat och etylbutyrat.

Blandbarhet

Ej relevant

Miljöpåverkan

Atovakvon

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av atovakvon kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att atovakvon är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Atovakvon har hög potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 1.79 \cdot 10^{-2} \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 130.3998 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).

R = 0% removal rate (conservatively, it has been assumed there is no loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation).

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference 1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae:

No data

Water flea (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobility) = 3.50 $\mu\text{g/L}$ (OECD 202) (Reference 3)

Water flea (Ceriodaphnia dubia):

Chronic toxicity

NOEC 8 days (reproduction) = 0.083 µg/L (USEPA 1002) (Reference 9)

Fish

Acute toxicity

No data

Chronic toxicity

No data

Other ecotoxicity data:

Microbial Inhibition Concentration (Reference 5)

MIC > 11 µg/l, *Aspergillus flavus*

MIC > 11 µg/l, *Azotobacter chroococcum*

MIC > 11 µg/l, *Chaetomium globosum*

MIC > 11 µg/l, *Nostoc* sp.

MIC > 11 µg/l, *Pseudomonas acidovorans*

Earthworm (Eisenia foetida):

NOEC 14 days (lethality) = 1000 mg/kg (OECD 207) (Reference 4)

PNEC cannot be calculated because data is not available for all three (algae, crustacean and fish) of the toxicity endpoints.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

Risk of environmental impact of atovaquone cannot be excluded, since there is not sufficient ecotoxicity data available.

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

No data

Inherent degradability:

No Data

Soil Metabolism:

50% degradation in < 1 day (OECD 307) (Reference 6)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

No data

Photolysis:

50 % degradation in 2.63 h (TAD3.10). (Reference 8)

STP Removal

Soil-sediment Sorption log K_{oc} = 4.15 – 4.58 (Reference 7)

Atovaquone is predicted to strongly sorb to organic matrices such as soil, sediment and sludge. Therefore, this substance is likely to be significantly removed from the aquatic environment via sorption to sludge solids. It is anticipated that atovaquone will reach the terrestrial environment via the spreading of sludge solids on agricultural land. EUSES (SimpleTreat) modelling predicts that 78.40% of this substance will distribute to sludge (Reference 3). This is consistent with ADME observation that 94% of the drug substance dose is found in faeces (Reference 2) and not urine. Approximately, 21% of atovaquone will enter the aquatic environment where significant binding to water sediments is expected.

Justification of chosen degradation phrase:

Atovaquone is rapidly degraded in soil, the compartment to which it is likely to partition. For the terrestrial compartment the phrase 'atovaquone is degraded in the environment' is appropriate. However, for the aquatic compartment the phrase "The potential for persistence of Atovaquone cannot be excluded, due to lack of data" is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log K_{ow} = 5.31 at pH 7 (TAD 3.02). (Reference 10)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log K_{ow} > 4 at pH 7, the substance has a high potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Greater than 94% of the dose was recovered as unchanged atovaquone in the feces over 21 days. There was little or no excretion of atovaquone in the urine (less than 0.6%). There is indirect evidence that atovaquone may undergo limited metabolism; however, a specific metabolite has not been identified. (Reference 2)

PBT/vPvB assessment

The appropriate degradation data are not available to assign PBT/vPvB criteria.

Please, also see Safety data sheets on <http://www.msds-gsk.com/ExtMSDSlist.asp>.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
2. Product Information Mepron. Prescribing information GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, May 2008.
3. http://www.rivm.nl/rvs/Risicobecoordeling/Modellen_voor_risicobecoordeling/EUSES
4. Sewell IG and Bartlett AJ. 566C80: Acute Toxicity to Daphnia magna. Report No. 303/786. Safepharm Laboratories Limited, June 1997.
5. Wetton PM. Atovaquone: Acute Toxicity to Earthworms (Eisenia foetida). Report No. 1127/299. Safepharm Laboratories Limited, July 2004.

6. Hopkins BT. Microbial Inhibition with 566C80. Report No. 40173. ABC Laboratories Limited, September 1992.
7. Roulstone P and Mckenzie J. Atovaquone: Aerobic Biodegradation in Soil. Report No. 1127/302. Safepharm Laboratories Limited, November 2004.
8. Gorman M and Abney BS. Soil-Sediment Adsorption-Desorption of 566C80. Report No. 40174. ABC Laboratories Limited, September 1992.
9. Gorman M and Pratt M. Determination of the Aqueous Photodegradation of 14C 566C80. Report No. 40175. ABC Laboratories Limited, September 1992.
10. Goodband TJ and Mullee DM. Atovaquone: Daphnid, Ceriodaphnia Dubia Survival and Reproduction Test. Report No. 1127/1774. Harlan Laboratories Limited, September 2010.
11. Material Safety Data Sheet for Malarone® Tablets. SDS number 123528. GlaxoSmithKline plc, July 2008.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

12 månader

Öppnad förpackning hållbar i högst 21 dagar.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Får ej frysas.

Särskilda anvisningar för destruktion

Får ej spädas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Oral suspension

Wellvone oral suspension är en klargul vätska.

Förpackningsinformation

Oral suspension 150 mg/ml fruktsmak, gul vätska

226 milliliter flaska, 4236:54, F