

APROVADO EM
18-07-2013
INFARMED

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Wellvone 750 mg/5 ml suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de suspensão contém 150 mg de atovaquona.
5 ml de suspensão oral contém 750 mg de atovaquona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão oral.

Wellvone suspensão oral é um líquido amarelo claro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Wellvone suspensão oral está indicado para:

Tratamento agudo da pneumonia a Pneumocystis pneumonia (PPC, causada por Pneumocystis jiroveci, anteriormente classificado como P.carinii) ligeira a moderada (diferença da pressão do oxigénio alvéolo - arterial [(A-a) DO₂] ≤ 45 mmHg (6 kPa) e pressão do oxigénio no sangue arterial (PaO₂) ≥ 60 mmHg (8 kPa) de ar circundante disponível) em doentes intolerantes ao cotrimoxazol (ver secção 4.4.).

4.2 Posologia e modo de administração

Deve-se salientar ao doente a importância de tomar a dose total prescrita de Wellvone com alimentos. A presença de alimentos, particularmente os ricos em gordura, aumenta a biodisponibilidade em 2 a 3 vezes.

Posologia no adulto

Pneumonia a Pneumocystis:

A dose oral recomendada é de 750 mg duas vezes por dia (1 x 5 ml de manhã e à noite), administrada com alimentos, todos os dias durante 21 dias.

Doses mais elevadas poderão ser mais eficazes em alguns doentes (ver secção 5.2).

Posologia na criança

Não foi estudada a eficácia clínica.

Posologia no idoso

Não se efetuaram estudos com Wellvone em idosos (ver secção 4.4).

Insuficiência hepática ou renal

Wellvone não foi especificamente estudado em doentes com insuficiência hepática ou renal significativa (ver secção 5.2 para farmacocinética em adultos). Caso seja necessário tratar estes doentes com Wellvone, recomenda-se precaução e a administração deve ser cuidadosamente monitorizada.

4.3 Contraindicações

Wellvone suspensão oral está contraindicado em doentes com conhecida hipersensibilidade à atovaquona ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A ocorrência de diarreia no início do tratamento tem demonstrado estar associada com níveis plasmáticos de atovaquona significativamente baixos, os quais se correlacionam com uma incidência mais elevada de falência terapêutica e uma taxa de sobrevivência mais baixa. Assim, devem-se considerar terapêuticas alternativas para estes doentes e para os que tenham dificuldade em tomar Wellvone com alimentos.

Os doentes tratados simultaneamente com tetraciclina devem ser monitorizados de perto (ver secção 4.5).

Sempre que possível, deve ser evitada a administração concomitante de atovaquona e efavirenz ou inibidores da protease potenciados (ver secção 4.5).

Não se recomenda a administração concomitante de atovaquona e rifampicina ou rifabutina (ver secção 4.5).

Não se recomenda o uso concomitante de metoclopramida. Deve ser administrado outro tratamento antiemético (ver secção 4.5).

A atovaquona pode aumentar os níveis de etoposido e do seu metabolito (ver secção 4.5).

A eficácia de Wellvone não foi sistematicamente avaliada i) em doentes que não respondem a outras terapêuticas para tratamento da PPC, incluindo cotrimoxazol; ii) para o tratamento de episódios graves da PPC [(A-a) DO₂ > 45 mmHg) (6 kPa)]; iii) como profilático da PPC; ou iv) versus pentamidina intravenosa para o tratamento da PPC.

Não existem dados disponíveis em doentes imunocomprometidos VIH negativos com PPC.

Não se dispõe de experiência clínica do tratamento com atovaquona nos doentes idosos. Assim, a utilização em idosos deve ser cuidadosamente monitorizada.

Os doentes com doença pulmonar devem ser cuidadosamente observados quanto a outras causas da doença, para além da PPC, e tratados com fármacos adicionais se apropriado. Não se espera que Wellvone constitua uma terapêutica eficaz para outras infeções fúngicas, bacterianas, víricas, ou causadas por micobactérias.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Dada a experiência ser limitada, deve tomar-se precaução ao associar outros fármacos com Wellvone.

A administração concomitante de rifampicina ou rifabutina não é recomendada uma vez que se sabe que reduz os níveis das concentrações plasmáticas de atovaquona em aproximadamente 50% e 34%, respetivamente (ver secção 4.4).

O tratamento concomitante com metoclopramida tem sido associado a um decréscimo significativo (cerca de 50%) das concentrações plasmáticas de atovaquona (ver secção 4.4). Deve ser administrado outro tratamento antiemético.

Quando administrado com efavirenz ou inibidores da protease potenciados, observa-se que as concentrações de atovaquona diminuem até 75%. Esta combinação deve ser evitada sempre que possível (ver secção 4.4).

O tratamento concomitante com tetraciclina tem sido associado a diminuições nas concentrações plasmáticas de atovaquona.

Verificou-se um aumento das concentrações plasmáticas (AUC) do etoposido e do seu metabolito catecol etoposido numa mediana de 8,6% e 28,4% (respetivamente quando comparado com a administração concomitante de etoposido e sulfametoxazol-trimetoprim) com a administração simultânea de atovaquona em doses de 45 mg/kg/dia a crianças (n=9) com leucemia linfoblástica aguda para a profilaxia de PPC. Recomenda-se precaução nos doentes a receber terapêutica concomitante com etoposido (ver secção 4.4).

Em ensaios clínicos com Wellvone pequenas reduções das concentrações plasmáticas de atovaquona (mediana <3µg/ml) foram associadas à administração concomitante com paracetamol, benzodiazepinas, aciclovir, opiáceos, cefalosporinas, antidiarreicos e laxantes. A relação causal entre a alteração nas concentrações plasmáticas de atovaquona e a administração dos fármacos mencionados é desconhecida.

Em ensaios clínicos foi avaliada a interação de Wellvone comprimidos com:

Zidovudina - a zidovudina aparenta não afetar a farmacocinética da atovaquona. No entanto, dados farmacocinéticos demonstraram que a atovaquona aparentemente diminui a velocidade de metabolização da zidovudina para o seu metabolito glucoronido (AUC da zidovudina no estado de equilíbrio aumentou 33% e a concentração plasmática máxima do glucoronido diminuiu cerca de 19%). Para doses de 500 ou 600 mg por dia de zidovudina parece ser pouco provável que um período de 3 semanas de toma concomitante com Wellvone, para o tratamento da PPC aguda, resulte num

aumento da incidência de reações adversas atribuíveis a concentrações plasmáticas mais elevadas de zidovudina.

Didanosina (ddl) - a ddl não afeta a farmacocinética da atovaquona, como determinado num estudo prospetivo multidose de interações medicamentosas da atovaquona e ddl. No entanto, registou-se um decréscimo de 24% na AUC da ddl quando administrada concomitantemente com atovaquona, o que não aparenta ter significado clínico.

Embora se desconheçam os modos de interação, os efeitos da administração de atovaquona sobre a zidovudina e ddl poderão ser superiores com a atovaquona em suspensão. As concentrações mais elevadas de atovaquona possíveis com a suspensão, poderão induzir maiores alterações nos valores de AUC de zidovudina ou de ddl do que os observados. Os doentes a receber atovaquona e zidovudina devem ser monitorizados com regularidade quanto a efeitos adversos associados à zidovudina.

A administração concomitante de Wellvone e indinavir resulta numa diminuição significativa da C_{min} do indinavir (diminuição de 23%; IC 90% 8-35%) e da AUC (diminuição de 9%; IC 90% 1-18%). Deve tomar-se precaução quanto ao potencial risco de falência do tratamento com indinavir se administrado concomitantemente com atovaquona.

Em ensaios clínicos com Wellvone, os seguintes medicamentos não foram associados a alterações nas concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio da atovaquona: fluconazol, clotrimazol, cetoconazol, antiácidos, corticosteroides sistémicos, anti-inflamatórios não esteroides, antieméticos (à exceção da metoclopramida) e antagonistas-H₂.

A atovaquona liga-se fortemente às proteínas plasmáticas, devendo tomar-se precaução ao administrar Wellvone simultaneamente com outros fármacos com elevada taxa de ligação às proteínas e com baixos índices terapêuticos. A atovaquona não afeta a farmacocinética, metabolismo ou extensão de ligação às proteínas da fenitoína in vivo. In vitro não se verifica interação de ligação às proteínas plasmáticas entre a atovaquona e quinino, fenitoína, varfarina, sulfametoxazol, indometacina ou diazepam.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existe informação sobre os efeitos da administração da atovaquona durante a gravidez humana. A atovaquona não deve ser usada durante a gravidez a não ser que os benefícios do tratamento para a mãe ultrapassem qualquer possível risco para o feto em desenvolvimento.

Os dados disponíveis dos estudos no animal são insuficientes para avaliar os possíveis riscos no potencial, ou desempenho, da reprodução.

Amamentação

Desconhece-se se a atovaquona é excretada no leite humano, pelo que não se recomenda o aleitamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efetuados estudos para avaliar os efeitos de Wellvone na capacidade de condução ou de utilização de máquinas, no entanto, com base na farmacologia do fármaco, não se prevê efeitos prejudiciais nestas atividades.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os doentes que participaram nos ensaios clínicos com atovaquona sentiram frequentemente efeitos indesejáveis consistentes com doença avançada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) ou da terapêutica concomitante. Os efeitos indesejáveis seguintes, têm sido observados e notificados como tendo a suspeita (pelo menos possível) de relação causal com o tratamento com atovaquona, com as seguintes frequências:

A seguinte convenção é utilizada para a classificação das frequências: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecidos (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e do sistema linfático
Frequentes: anemia, neutropenia

Doenças do metabolismo e da nutrição
Frequentes: hiponatremia

Perturbações do foro psiquiátrico
Frequentes: insónias

Doenças do sistema nervoso
Frequentes: cefaleias

Doenças gastrointestinais
Muito frequentes: náuseas
Frequentes: diarreia, vómitos

Afeções hepatobiliares
Frequentes: níveis elevados das enzimas hepáticas

Doenças do sistema imunitário
Frequentes: reações de hipersensibilidade incluindo angioedema, broncospasmo e aperto na garganta

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas
Muito frequentes: erupções cutâneas, prurido
Frequentes: urticária
Desconhecidos: eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Frequentes: febre

Exames complementares de diagnóstico
Pouco frequentes: níveis elevados da amilase

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência suficiente para prever as consequências ou sugerir um tratamento específico na sobredosagem com atovaquona. Contudo, nos casos de sobredosagem relatados, os efeitos observados foram consistentes com os efeitos indesejáveis conhecidos do fármaco. Se ocorrer sobredosagem, o doente deverá ser monitorizado e o tratamento convencional de suporte administrado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.4.3. – Medicamentos Anti-infecciosos. Antiparasitários.
Outros antiparasitários

Código ATC: P01A X06.

Mecanismo de Ação

A atovaquona é um inibidor potente e seletivo da cadeia de transporte de eletrões das mitocôndrias eucariotas de alguns parasitas protozoários e parasitas fúngicos *P. jiroveci*. O sítio de ação aparenta ser o complexo citocromo bc1 (complexo III). O efeito metabólico final deste bloqueio parece ser a inibição da síntese de ácidos nucleicos e de ATP.

Microbiologia

A atovaquona possui uma potente atividade contra *Pneumocystis* sp, tanto in vitro como em modelos animais (IC50 0,5-8 µg/ml).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A atovaquona é um composto altamente lipofílico com uma baixa solubilidade aquosa. O seu grau de ligação às proteínas plasmáticas é de 99,9%. A biodisponibilidade do fármaco demonstra um decréscimo relativo com doses únicas superiores a 750 mg, e apresenta uma considerável variabilidade interindividual. A biodisponibilidade absoluta média de uma dose única de 750 mg de atovaquona em suspensão, administrada com alimentos a homens adultos VIH positivos é de 47% (em comparação com 23% com Wellvone comprimidos). Após administração intravenosa, o volume de distribuição e a depuração calculados foram $0,62 \pm 0,19$ l/kg e $0,15 \pm 0,09$ ml/min/kg, respetivamente.

A biodisponibilidade da atovaquona é maior quando administrada com alimentos do que em jejum. Em voluntários saudáveis, um pequeno-almoço padrão (23 g de gordura; 610 kcal) aumentou 2 a 3 vezes mais a biodisponibilidade, após uma dose única de 750 mg. A mediana dos valores da área sob a curva (AUC), da concentração plasmática de atovaquona/tempo, foi aumentada 2,5 vezes e a $C_{m\acute{a}x}$ média aumentou 3,4 vezes. A

mediana (\pm DP) dos valores de AUC para a suspensão foi de 324,3 (\pm 115,0) mg/ml.h em jejum e 800,6 (\pm 319,8) mg/ml.h com alimentos.

Num estudo de segurança e farmacocinética em doentes com PPC, obtiveram-se os seguintes resultados:

Regime posológico	750 mg, duas vezes dia	1000 mg, duas vezes dia
Nº de doentes	18	9
C _{méd} , ss (intervalo)	22 µg/ml (6-41)	25,7 µg/ml (15-36)
% de doentes com C _{méd} , ss > 15 µg/ml	67%	100%

Num pequeno estudo de segurança e farmacocinética com dois regimes de doses mais elevadas [750 mg três vezes por dia (n=8) e 1500 mg duas vezes por dia (n=8)] em voluntários infetados pelo VIH com critérios de gravidade comparáveis a doentes com PPC, obtiveram-se C_{méd} semelhantes com as duas doses [24,8 (7-40) e 23,4 µg/ml (7-35), para 750 mg tid e 1500 mg bid, respetivamente]. Obteve-se uma C_{méd}, ss > 15 mg/ml em 87,5% dos doentes, para ambas as doses.

As concentrações médias no estado de equilíbrio (ss) superiores a 15 µg/ml preveem uma taxa de sucesso elevada (>90%).

Biotransformação/Eliminação

A atovaquona tem um tempo de semivida de 2 a 3 dias em voluntários saudáveis e em doentes com SIDA.

Em voluntários saudáveis não há evidência de que o fármaco seja metabolizado; a excreção da atovaquona pela urina é negligenciável, sendo o fármaco original predominantemente (> 90%) excretado pelas fezes inalterado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade

Os estudos de oncogenicidade no ratinho demonstraram um aumento na incidência de adenomas hepatocelulares e carcinomas, sem determinação do nível de efeitos secundários não observados. Estes achados não foram observados no rato e os testes de mutagenicidade foram negativos, pelo que aparentam ser devidos à suscetibilidade inerente do ratinho à atovaquona e não são preditivos de risco na situação clínica.

Toxicidade na reprodução

Estudos em coelhos com doses entre 600 a 1200 mg/kg mostraram indícios de toxicidade materna e embriotoxicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Álcool benzílico

Goma xantana

Poloxamero 188

Sacarina sódica

Água purificada

Aromatizante tuti-fruti (Firmenich 51.880/A) contendo óleo de laranja doce, concentrado de óleo de laranja, propilenoglicol, álcool benzílico, vanilina, aldeído acético, acetato de amilo e butirato de etilo.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após primeira abertura, a suspensão pode ser conservada até 21 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de 240 ml de polietileno de alta densidade, com fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças, contendo 226 ml de suspensão de atovaquona.

Inclui-se na embalagem uma colher-medida (de polipropileno) de 5 ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não diluir.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda.

Rua Dr. António Loureiro Borges, 3

Arquiparque - Miraflores

1495-131 Algés

APROVADO EM 18-07-2013 INFARMED

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 2589588 – 226 ml de suspensão oral, 150 mg/ml, frasco

DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12 de dezembro de 1997

Data da última renovação: 14 de setembro de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO