

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Wellvone 750 mg/5 ml suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 5 ml de suspensión oral contienen 750 mg de atovacuna.

Excipiente con efecto conocido:

Cada 5 ml de suspensión oral contienen 50,66 mg de alcohol bencílico.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral.

Wellvone suspensión oral es un líquido amarillo brillante.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Wellvone Suspensión está indicado para:

El tratamiento agudo de la neumonía, de carácter leve o moderado, producida por *Pneumocystis pneumonia* (PCP, causado por *Pneumocystis jiroveci*, antiguamente clasificado como *P. carinii*) (diferencia de presiones de oxígeno alveolar - arterial [(A-a)DO₂] ≤45 mmHg (6 kPa) y presión de oxígeno en sangre arterial [(PaO₂) ≥60 mmHg (8 kPa) en aire ambiental] en pacientes intolerantes al tratamiento con cotrimoxazol (Ver sección 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Debe informarse a los pacientes de la gran importancia de ingerir con alimentos la dosis completa de Wellvone prescrita por el médico. La presencia de alimentos, especialmente de alimentos de alto contenido en grasa, incrementa al doble o al triple la biodisponibilidad del producto.

Para medir la dosis requerida, se debe utilizar la cuchara dosificadora de 5 ml que se incluye en el envase.

Posología en adultos

Pneumocystis pneumonia:

La dosis recomendada por vía oral es de 750 mg (5 ml por la mañana y 5 ml por la noche) administrada con alimentos dos veces al día durante 21 días.

Puede que dosis más elevadas sean más eficaces en algunos pacientes (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha estudiado la eficacia clínica.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios con Wellvone en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal o hepática

Wellvone no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia hepática o renal importante (ver sección 5.2 para farmacocinética en adultos). Si es necesario tratar a tales pacientes con Wellvone, se aconseja precaución debiendo estar su administración estrechamente controlada. Wellvone contiene alcohol bencílico (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

Wellvone Suspensión está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a atovacuona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se ha demostrado que la aparición de diarrea al comienzo del tratamiento está relacionada con niveles plasmáticos de atovacuona significativamente inferiores. Estos, a su vez, estaban en correlación con una mayor incidencia de fracasos del tratamiento y con una tasa de supervivencia inferior. Por lo tanto, se debe considerar la utilización de terapias alternativas en tales pacientes y en aquellos que presenten dificultades para tomar Wellvone con alimentos.

Los pacientes que reciben tetraciclina concomitantemente deben ser estrechamente monitorizados (ver sección 4.5).

Siempre que sea posible, debe evitarse la administración concomitante de atovacuona y efavirenz o inhibidores de la proteasa potenciados (véase la sección 4.5).

No se recomienda la administración concomitante de atovacuona y rifampicina o rifabutina (ver sección 4.5).

No se recomienda el uso concomitante de metoclopramida. Debe darse otro tratamiento antiemético (ver sección 4.5).

Atovacuona puede aumentar los niveles de etopósido y su metabolito (ver sección 4.5).

No se ha evaluado de forma sistemática la eficacia de Wellvone:

- i) en pacientes que no han respondido a otros tratamientos frente a PCP, incluyendo cotrimoxazol
- ii) en el tratamiento de episodios graves de PCP [(A-a)DO₂ > 45 mmHg (6 kPa)
- iii) como agente profiláctico para PCP o
- iv) frente a pentamidina intravenosa para el tratamiento de PCP.

No se dispone de datos de pacientes inmunodeprimidos no afectados por VIH aquejados de PCP.

No se ha obtenido experiencia clínica en el tratamiento con atovacuona en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, el uso en pacientes de edad avanzada debe estar estrechamente controlado.

Los pacientes con enfermedad pulmonar deben ser evaluados cuidadosamente para determinar causas de su enfermedad distintas a PCP y ser tratados de forma apropiada con otros agentes. No se espera que Wellvone constituya un tratamiento eficaz para enfermedades fúngicas, bacterianas, por micobacterias o víricas.

Alcohol bencílico

Este medicamento contiene alcohol bencílico que puede provocar reacciones alérgicas.

El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de acumulación en recién nacidos (hasta de 4 semanas de edad) debido a la inmadurez metabólica. La administración por vía intravenosa de alcohol bencílico se ha asociado con reacciones adversas graves y muerte en recién nacidos ("síndrome de jadeo"). No se conoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la que se puede producir toxicidad.

Este medicamento no se debe utilizar durante más de una semana en niños pequeños (menores de 3 años de edad) debido al alto riesgo de acumulación.

Se debe utilizar con precaución y sólo en caso necesario, especialmente en pacientes embarazadas o en periodo de lactancia o en pacientes con insuficiencia hepática o renal debido al riesgo de acumulación y toxicidad (acidosis metabólica).

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada 5 ml; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debido a la escasa experiencia, la combinación de Wellvone con otras sustancias debe realizarse con precaución.

No se recomienda la administración concomitante con rifampicina o rifabutina ya que, como es sabido, reduce las concentraciones plasmáticas de atovacuona aproximadamente un 50% y 34% respectivamente (ver sección 4.4).

El tratamiento concomitante con metoclopramida se ha relacionado con una disminución significativa (entorno al 50%) de las concentraciones plasmáticas de atovacuona (ver sección 4.4). Debe darse otro tratamiento antiemético.

Cuando se administra con efavirenz o inhibidores de la proteasa potenciados, se han observado disminuciones en las concentraciones de atovacuona hasta del 75%. Esta combinación debe evitarse siempre que sea posible (ver sección 4.4).

El tratamiento concomitante con tetraciclinas se ha asociado con disminuciones en las concentraciones plasmáticas de atovacuona.

La administración concomitante de atovacuona en dosis de 45 mg/kg/día en niños (n=9) con leucemia linfoblástica aguda para la profilaxis de la PCP dio lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas (AUC) de etopósido y su metabolito etopósido catecol con una mediana de 8,6% y 28,4% (respectivamente frente a la administración concomitante de etopósido y sulfametoxazol-trimetoprim). Se debe aconsejar precaución en pacientes que reciben tratamiento concomitante con etopósido (ver sección 4.4).

En ensayos clínicos realizados con Wellvone, pequeñas disminuciones en las concentraciones plasmáticas de atovacuona (media < 3 µg/ml) se relacionaron con la administración concomitante de paracetamol, benzodiacepinas, aciclovir, opiáceos, cefalosporinas, antidiarreicos y laxantes. Se desconoce la relación causal entre la variación de la concentración plasmática de atovacuona y la administración de los fármacos mencionados anteriormente.

En los ensayos clínicos, se ha evaluado la interacción entre los comprimidos de Wellvone y:

Zidovudina – Parece que zidovudina no afecta la farmacocinética de atovacuona. Sin embargo, los datos farmacocinéticos han mostrado que atovacuona parece disminuir la velocidad del metabolismo de zidovudina a su metabolito glucurónico (la AUC en estado estacionario de zidovudina aumentó en un 33%

y la concentración plasmática máxima de glucurónido descendió en un 19%). A dosis de zidovudina de 500 o 600 mg/día parece poco probable que un ciclo de tratamiento conjunto con Wellvone durante tres semanas para el tratamiento de la PCP aguda pueda dar lugar a un aumento de la incidencia de reacciones adversas atribuibles a mayores concentraciones plasmáticas de zidovudina.

Didanosina (ddI) – ddI no afecta la farmacocinética de atovacuona como se determinó en un estudio de interacción prospectivo con dosis múltiples de atovacuona y ddI. Sin embargo, hubo una disminución del 24% en el AUC del ddI cuando se administró junto con atovacuona, siendo poco probable que este hecho tenga significado clínico.

No obstante, aunque se desconocen los mecanismos de interacción, los efectos de la administración de atovacuona con zidovudina y ddI pueden ser mayores con la suspensión de atovacuona. La posible aparición de concentraciones más elevadas de atovacuona con la suspensión, podrían inducir cambios mayores a los observados en los valores de AUC para zidovudina o ddI. Los pacientes a los que se les administre atovacuona y zidovudina deben controlarse estrechamente para detectar reacciones adversas relacionadas con zidovudina.

La administración concomitante de Wellvone e indinavir da lugar a una disminución significativa de la C_{\min} de indinavir (disminución del 23%; IC90% 8-35%) y del AUC (disminución del 9%; IC90% 1-18%). Deberá tenerse precaución por el potencial riesgo de fracaso del tratamiento con indinavir si se administra conjuntamente con atovacuona.

En los ensayos clínicos con Wellvone, los siguientes fármacos no se relacionaron con un cambio en las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de atovacuona: fluconazol, clotrimazol, ketoconazol, antiácidos, corticosteroides sistémicos, antiinflamatorios no esteroideos, antieméticos (excluyendo metoclopramida) y antagonistas H_2 .

Atovacuona se une en una elevada proporción a proteínas plasmáticas, por tanto, se debe tener especial precaución cuando se administre Wellvone con otras sustancias con índices terapéuticos estrechos cuya unión a proteínas plasmáticas también sea elevada. *In vivo*, atovacuona no afecta la farmacocinética, metabolismo o grado de unión a proteínas de fenitoína. *In vitro*, no se produce interacción relativa a la unión a proteínas plasmáticas entre atovacuona y quinina, fenitoína, warfarina, sulfametoxazol, indometacina o diazepam.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de información sobre los efectos de la administración de atovacuona durante el embarazo. Atovacuona no debe ser utilizada durante el embarazo a menos que el beneficio del tratamiento para la madre supere cualquier posible riesgo para el desarrollo del feto. Wellvone contiene alcohol bencílico (ver sección 4.4).

No se dispone de datos suficientes a partir de estudios en animales para evaluar el posible riesgo en la capacidad o rendimiento reproductivo.

Lactancia

Se desconoce si atovacuona se excreta en la leche humana, por lo que no se recomienda la lactancia materna. Wellvone contiene alcohol bencílico (ver sección 4.4).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios para investigar el efecto de Wellvone sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria aunque, no se prevé un efecto perjudicial de la farmacología del medicamento sobre tales actividades.

4.8. Reacciones adversas

Pacientes incluidos en ensayos clínicos con atovacuona han experimentado, a menudo, reacciones adversas relacionadas con la evolución de la enfermedad avanzada producida por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) o con el tratamiento concomitante. Las siguientes reacciones adversas han sido observadas y notificadas por tener una relación causal sospechosa (o al menos posible) al tratamiento con atovacuona con las siguientes frecuencias:

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: anemia, neutropenia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: hiponatremia

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas

Frecuentes: diarrea, vómitos

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: incremento de los niveles de enzimas hepáticas

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema, broncoespasmo y sensación de opresión en la garganta

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: erupción, prurito

Frecuentes: urticaria

Frecuencia no conocida: eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fiebre

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: niveles de amilasa elevados

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

La experiencia disponible resulta insuficiente para pronosticar las consecuencias o indicar el tratamiento de una sobredosis con atovacuona. Sin embargo, en los casos de sobredosificación notificados se observaron

efectos que coinciden con las reacciones adversas del fármaco. En caso de sobredosis, deberá realizarse un seguimiento del paciente y aplicarse un tratamiento de soporte estándar.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiprotozoarios, código ATC: P01AX06

Mecanismo de acción

Atovacuona es un inhibidor potente y selectivo de la cadena de transporte de electrones mitocondrial eucariota en una serie de protozoos parásitos y en el hongo parasitario *P. jiroveci*. El lugar de acción parece ser el complejo citocromo bc1 (complejo III). Probablemente el efecto metabólico fundamental de tal bloqueo es la inhibición de la síntesis de ácido nucleico y ATP.

Microbiología

Atovacuona presenta una potente actividad frente a *Pneumocystic* sp, tanto *in vitro* como en modelos animales, (IC₅₀ 0,5-8 µg/ml).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Atovacuona es un compuesto altamente lipofílico con una baja solubilidad en agua. Su unión a proteínas plasmáticas es del 99,9%. La biodisponibilidad de la sustancia muestra una disminución relativa con dosis únicas superiores a 750 mg, y presenta una considerable variabilidad interindividual. La biodisponibilidad absoluta de una dosis única de 750 mg de atovacuona en suspensión administrada con alimentos a varones infectados por el VIH es del 47% (comparado con el 23% para Wellvone en comprimidos). Tras la administración intravenosa, se estimó que el volumen de distribución y el aclaramiento eran de 0,62±0,19 l/kg y de 0,15±0,09 ml/min/kg, respectivamente.

La biodisponibilidad de atovacuona es mayor cuando se administra con alimentos que en ayunas. En voluntarios sanos, un desayuno estándar (23 g de grasa, 610 kCal) incrementó la biodisponibilidad al doble o al triple tras una dosis única de 750 mg. El valor medio de área bajo la curva de la concentración plasmática con respecto al tiempo de atovacuona (AUC) se incrementó 2,5 veces y el valor medio de C_{max} se incrementó 3,4 veces. Los valores medios (± desviación estándar) del AUC para la suspensión fueron de 324,3 (±115,0) µg/ml.h en ayunas y de 800,6 (±319,8) µg/ml.h con alimentos.

En un estudio de seguridad y farmacocinética en pacientes con PCP se obtuvieron los siguientes resultados:

Régimen de dosis	750 mg dos veces al día	1 000 mg dos veces al día
Número de pacientes	18	9
C _{med, ss} (intervalo)	22 µg/ml (6-41)	25,7 µg/ml (15-36)
% de pacientes con C _{med, ss} >15µg/ml	67%	100%

En un pequeño estudio acerca de la seguridad y la farmacocinética de dos regímenes posológicos más elevados [750 mg tres veces al día (n=8) y 1 500 mg dos veces al día (n=8)] realizado en voluntarios con infección por el VIH con criterios de gravedad comparables a los de pacientes con PCP, se alcanzaron C_{med} similares con ambas dosis [para las dosis de 750 mg tres veces al día y 1 500 mg dos veces al día fueron respectivamente: 24,8 (7-40) y 23,4 µg/ml (7-35)]. Además, con ambas dosis, se alcanzó en un 87,5% de pacientes una C_{med, ss} >15 µg/ml.

Las concentraciones medias en el estado estacionario superiores a 15 µg/ml son indicativas de una elevada tasa de éxito (>90%).

Biotransformación/ Eliminación

En voluntarios sanos y en pacientes con SIDA, atovacuona presenta una semivida de 2 a 3 días.

En voluntarios sanos no existe evidencia de que la sustancia sea metabolizada y la excreción de atovacuona en orina es insignificante, siendo la sustancia original predominantemente excretada en heces, de forma inalterada (>90%).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

Los estudios de oncogénesis en ratones mostraron una mayor incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares, sin haberse determinado el nivel de fármaco al que no se observaban efectos adversos. No se observaron tales hallazgos en ratas y las pruebas de mutagénesis resultaron negativas. Estos hallazgos parecen deberse a la sensibilidad inherente de los ratones a atovacuona y no son predecibles de un riesgo en la clínica.

Toxicidad reproductiva

En el rango de dosis de 600 a 1 200 mg/kg, los estudios en conejos indicaron la existencia de efectos sobre la madre y embriotóxicos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Alcohol bencílico (E 1519)

Goma xantán

Poloxámero 188

Sacarina sódica

Agua purificada

Saborizante de Tutti Frutti (Firmenich 51.880/A) conteniendo aceite de naranja dulce, aceite de naranja concentrado, propilenglicol (E 1520), alcohol bencílico (E 1519), vainillina, aldehído acético, acetato de amilo y butirato de etilo.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

12 meses.

Una vez abierta, la suspensión puede conservarse hasta un máximo de 21 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad de 240 ml con cierre de polipropileno a prueba de niños, que contiene 226 ml de suspensión de atovacuona.

En el envase se incluye una cuchara dosificadora (de polipropileno).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No diluir.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline, S.A.
P.T.M. C/ Severo Ochoa, 2
28760 Tres Cantos (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

63.390

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23 de agosto 1994

Fecha de la última renovación: 25 de mayo de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (<http://www.aemps.gob.es/>)