

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

ΑΤΟΝΑQUONE/VOCATE 750mg/5ml πόσιμο εναιώρημα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml εναιωρήματος περιέχει 150 mg ατοβακουόνης.

Μία δόση 5ml περιέχει 750 mg ατοβακουόνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο εναιώρημα.

Το Ατοναquone/Vocate πόσιμο εναιώρημα είναι ένα έντονα κίτρινο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το εναιώρημα ΑΤΟΝΑQUONE/VOCATE ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της οξείας φάσεως της ήπιας ή μετρίου βαθμού βαρύτητας πνευμονίας που οφείλεται στην *Pneumocystis carinii* (επαναχαρακτηρίστηκε ως *P.jiroveci*) (PCP) (διαφορά μεταξύ της μερικής πίεσεως του οξυγόνου στην πνευμονική αρτηρία $[(A-a) DO_2] \leq 45$ mm Hg (6KPa) και της μερικής πίεσεως του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα $(PaO_2) \geq 60$ mmHg (8KPa) σε συνθήκες δωματίου) σε ασθενείς που εμφανίζουν δυσανεξία στη θεραπεία με κοτριμοξαζόλη. (βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις & Προφυλάξεις κατά τη Χρήση).

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Στους ασθενείς θα πρέπει να τονίζεται η σημασία της λήψης της συνιστώμενης δόσεως ΑΤΟΝΑQUONE/VOCATE κατά τη διάρκεια γεύματος. Η παρουσία τροφής ιδιαίτερα πλούσιας σε λιπαρά, αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου από δύο μέχρι τρεις φορές.

Μην αραιώνετε.

Δοσολογία σε Ενήλικες

Πνευμονία από *Pneumocystis carinii* (επαναχαρακτηρίστηκε ως *P.jiroveci*):

Η συνιστώμενη δοσολογία από το στόμα είναι 750 mg δύο φορές ημερησίως (1 x 5 ml πρωί και βράδυ) λαμβανόμενα κατά τη διάρκεια γεύματος για 21 ημέρες.

Μεγαλύτερες δόσεις μπορεί να είναι περισσότερο δραστικές σε μερικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

Δοσολογία σε Παιδιά

Η κλινική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε παιδιά δεν έχει μελετηθεί ακόμα.

Δοσολογία σε Ηλικιωμένους

Δεν έχουν γίνει μελέτες με Atovaquone/Vocate σε ηλικιωμένους. (βλέπε παράγραφο 4.4)

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια

Το Atovaquone/Vocate δεν έχει μελετηθεί ειδικά σε ασθενείς με σημαντική νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2 στην φαρμακοκινητική ενηλίκων). Εφ' όσον η θεραπεία με Atovaquone/Vocate σε αυτούς τους ασθενείς κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται προσοχή και η χορήγησή του πρέπει να συνοδεύεται από συστηματική παρακολούθηση.

4.3. Αντενδείξεις

Το εναιώρημα Atovaquone/Vocate αντενδείκνυται σε περίπτωση γνωστής υπερευαισθησίας στην ατοβακουόνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που παρουσιάζονται στην παράγραφο 6.1.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Έχει αποδειχθεί ότι η εμφάνιση διάρροιας στην έναρξη της θεραπείας σχετίζεται με σημαντικώς χαμηλότερα επίπεδα ατοβακουόνης στο πλάσμα. Αυτά με τη σειρά τους σχετίζονται με υψηλότερη συχνότητα αναποτελεσματικότητας και υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας. Για το λόγο αυτό, σε αυτούς τους ασθενείς καθώς και στους ασθενείς που έχουν δυσκολία λήψης του Atovaquone/Vocate κατά τη διάρκεια γεύματος, θα πρέπει να προτιμώνται εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα τετρακυκλίνη πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χορήγηση ατοβακουόνης και εφραβιρέντσης ή ενισχυμένων αναστολέων πρωτεάσης θα πρέπει να αποφεύγεται όπου είναι δυνατόν (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χορήγηση ατοβακουόνης και ριφαμπικίνης ή ριφαμπουτίνης δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση της μετοκλοπραμίδης δεν συνιστάται. Θα πρέπει να δοθεί άλλη αντιεμετική θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η ατοβακουόνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της ετοποσίδης και του μεταβολίτη της (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η αποτελεσματικότητα του Atovaquone/Vocate δεν έχει αξιολογηθεί συστηματικά:

i) στις περιπτώσεις ασθενών μη-ανταποκρινόμενων σε άλλου είδους θεραπεία της πνευμονίας από πνευμονοκύστη *carinii* (PCP), συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με κοτριμοξαζόλη ii) στη θεραπεία βαρέων μορφών PCP [(A-a) DO₂ > 45 mm Hg (6KPa)], iii) σαν προφυλακτικός παράγων της PCP iv) έναντι της ενδοφλέβιας θεραπείας της PCP με πενταμιδίνη.

Δεν υπάρχουν δεδομένα χορήγησης σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς χωρίς λοίμωξη από τον HIV που πάσχουν από PCP.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία θεραπείας με ατοβακουόνη σε ηλικιωμένους ασθενείς. Επομένως η χρήση σε ηλικιωμένους πρέπει να γίνεται κάτω από συστηματική παρακολούθηση.

Ασθενείς με πνευμονική πάθηση πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά μήπως η νόσος δεν οφείλεται σε PCP, αλλά σε διαφορετικό αίτιο και να αντιμετωπίζονται με πρόσθετη χορήγηση άλλων παραγόντων, όπως ενδείκνυται. Το Atovaquone/Vocate δεν αναμένεται να είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία άλλων παθήσεων βακτηριακής, ιογενούς, μυκητιασικής ή μυκοβακτηριδιακής αιτιολογίας.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Λόγω της μικρής υπάρχουσας εμπειρίας η χορήγηση του Atovaquone/Vocate με άλλα φάρμακα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της ριφαμπικίνης ή ριφαμπουτίνης είναι γνωστό, ότι μειώνει τα επίπεδα ατοβακουόνης κατά περίπου 50% και 34% αντίστοιχα και μπορεί να προκαλέσει υποθεραπευτικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα μερικών ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη θεραπεία με μετοκλοπραμίδη έχει συσχετισθεί με σημαντική ελάττωση (περίπου 50%) των συγκεντρώσεων της ατοβακουόνης στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 4.4). Πρέπει να δοθεί άλλη αντιεμετική θεραπεία.

Όταν χορηγείται με εφαιβιρένζη ή ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης, παρατηρήθηκε μείωση των συγκεντρώσεων της ατοβακουόνης κατά 75%. Αυτός ο συνδυασμός θα πρέπει να αποφεύγεται όπου είναι δυνατόν (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη θεραπεία με τετρακυκλίνη έχει συσχετιστεί με μειώσεις στις συγκεντρώσεις ατοβακουόνης στο πλάσμα.

Η συγχορήγηση ατοβακουόνης σε δόσεις των 45 mg/kg/ημέρα σε παιδιά (n = 9) με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία για προφύλαξη από PCP βρέθηκε ότι αυξάνει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα (AUC) της ετοποσίδης και του μεταβολίτη της, etoposide catechol από διάμεσο των 8,6% και 28,4% (αντίστοιχα σε σύγκριση με τη συγχορήγηση ετοποσίδης και σουλφαμεθοξαζόλης-τριμεθοπρίμης). Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με ετοποσίδη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών του Atovaquone/Vocate παρατηρήθηκαν μικρές ελαττώσεις των επιπέδων ατοβακουόνης του πλάσματος (μέση ελάττωση < 3μg/ml) που συσχετίστηκαν με την ταυτόχρονη χορήγηση παρακεταμόλης, βενζοδιαζεπινών, ασικλοβίρης, οπιοειδών, κεφαλοσπορινών, αντι-διαρροϊκών και καθαρτικών. Η αιτιολογική συσχέτιση της μεταβολής στις συγκεντρώσεις του πλάσματος της ατοβακουόνης και της χορήγησης των πιο πάνω αναφερθέντων φαρμάκων, δεν είναι γνωστή.

Κλινικές μελέτες αξιολόγησαν την αλληλεπίδραση των δισκίων Atovaquone/Vocate με:

Zidovudine: Η zidovudine δεν φαίνεται να επηρεάζει την φαρμακοκινητική της ατοβακουόνης. Πάντως φαρμακοκινητικά δεδομένα έδειξαν, ότι η ατοβακουόνη φαίνεται ότι προκαλεί μείωση του ρυθμού του μεταβολισμού της zidovudine προς τον γλυκουρονιδιωμένο μεταβολίτη της (η AUC σε σταθερές συγκεντρώσεις πλάσματος αυξήθηκε κατά 33% και η μέγιστη συγκέντρωση του γλυκουρονιδίου μειώθηκε κατά 19%).

Η χορήγηση zidovudine σε δοσολογία 500 mg ή 600 mg ημερησίως με ταυτόχρονη χορήγηση Atovaquone/Vocate για τρεις εβδομάδες για την θεραπεία της οξείας PCP δεν φαίνεται πιθανό να έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών, που αποδίδονται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις ζιδοβουδίνης στο πλάσμα.

Didanosine (ddI): Το ddI δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της ατοβακουόνης, όπως αποδείχθηκε σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης της ατοβακουόνης και του ddI. Υπήρξε, όμως, μία μείωση της AUC του ddI κατά 24% κατά τη συγχορήγηση με ατοβακουόνη, η οποία είναι ελάχιστα πιθανό να έχει κλινική σημασία.

Όμως, επειδή ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι άγνωστος, η δράση της χορήγησης ατοβακουόνης στις τιμές του AUC του zidovudine και ddI μπορεί να είναι μεγαλύτερη με το εναιώρημα ατοβακουόνης. Οι μεγαλύτερες συγκεντρώσεις ατοβακουόνης που επιτυγχάνονται με το εναιώρημα, μπορεί να προκαλέσουν μεγαλύτερες αλλαγές στις τιμές του AUC του zidovudine ή του ddI, από εκείνες που έχουν παρατηρηθεί. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ατοβακουόνη και zidovudine, πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με το zidovudine.

Ταυτόχρονη χορήγηση Atovaquone/Vocate και ινδιναβίρης είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική μείωση στην C_{min} της ινδιναβίρης (23% μείωση; 90% CI 8-35%) και στην AUC (9% μείωση; 90% CI 1-18%). Χρειάζεται προσοχή για δυνητικό κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας με ινδιναβίρη εάν συγχορηγείται με ατοβακουόνη.

Σε κλινικές δοκιμές του Atovaquone/Vocate, η χορήγηση των παρακάτω φαρμάκων δεν προκάλεσε αλλαγή των συγκεντρώσεων της ατοβακουόνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση πλάσματος: φλουκοναζόλη, κλοτριμαζόλη, κετοκοναζόλη, αντιόξινα, συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αντι-εμετικά (εξαιρούμενης της μετοκλοπραμίδης) και H_2 -ανταγωνιστές.

Η ατοβακουόνη δεσμεύεται σε υψηλό βαθμό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος και έτσι η χορήγηση Atovaquone/Vocate με άλλα φάρμακα μικρού θεραπευτικού εύρους που επίσης δεσμεύονται σε υψηλό βαθμό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Η ατοβακουόνη δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική, το μεταβολισμό ή το ποσοστό της πρωτεϊνικής δέσμευσης της φαινυτοΐνης *in vivo*.

Σε *in vitro* δοκιμασίες δεν παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση για τη δέσμευσή τους από τις πρωτεΐνες του πλάσματος μεταξύ της ατοβακουόνης και της κινίνης, της φαινυτοΐνης, της βαρφαρίνης, της

σουλφαμεθοξαζόλης, της ινδομεθακίνης ή της διαζεπάμης.

4.6. Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για την επίδραση της χορήγησης ατοβακουόνης κατά την περίοδο της κύησης. Η ατοβακουόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση, εκτός εάν τα οφέλη από την χορήγηση στην μητέρα αντισταθμίζουν κάθε πιθανό κίνδυνο στο αναπτυσσόμενο έμβρυο.

Τα δεδομένα από πειράματα σε ζώα δεν επαρκούν για την εκτίμηση των πιθανών κινδύνων για τη λειτουργία και την ικανότητα αναπαραγωγής.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η ατοβακουόνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα και επομένως ο θηλασμός δεν συνιστάται.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες διερεύνησης της επίδρασης του Atovaquone/Vocate, στην ικανότητα οδήγησης ή στην ικανότητα χειρισμού μηχανών, αλλά από τις φαρμακολογικές ιδιότητες του δεν προβλέπεται να επηρεάζει αυτές τις δραστηριότητες.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ασθενείς που συμμετείχαν σε κλινικές δοκιμές με ατοβακουόνη συχνά εμφάνισαν επιπλοκές, λόγω του ότι η λοίμωξη HIV ήταν σε προχωρημένο στάδιο και έτσι η συσχέτιση των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν κατά τη χορήγηση ατοβακουόνης με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, είναι δύσκολο να αξιολογηθεί. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί και έχουν αναφερθεί ότι έχουν σχέση (τουλάχιστον πιθανή) αιτιώδους συνάφειας με τη θεραπεία με ατοβακουόνη με τις ακόλουθες συχνότητες:

Η ακόλουθη συνθήκη χρησιμοποιήθηκε για τις συχνότητες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$); συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$); όχι συχνές ($\geq 1/1\ 000$ έως $< 1/100$); σπάνιες ($\geq 1/10\ 000$ έως $< 1/1\ 000$); πολύ σπάνιες ($< 1/10\ 000$); άγνωστες (δεν μπορούν να υπολογισθούν από τα διαθέσιμα στοιχεία).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές: αναιμία, ουδετεροπενία

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: υπονατρίαμια

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: αϋπνία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: κεφαλαλγία

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Πολύ συχνές: ναυτία

Συχνές: διάρροια, έμετος

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Συχνές: αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνές: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας περιλαμβανομένου του αγγειοιδήματος, του βρογχόσπασμου και του σφιξίματος στο λαιμό

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ συχνές: εξάνθημα, κνησμός

Συχνές: κνίδωση

Άγνωστες: πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Steven's Johnson

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: πυρετός

Παρακλινικές εξετάσεις

Όχι συχνές: αυξημένα επίπεδα αμυλάσης

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 213 2040380/337

Φαξ: + 30 210 6549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9. Υπερδοσολογία

Υπάρχει ανεπαρκής εμπειρία ώστε να προβλεφθούν οι συνέπειες ή να υποδειχθεί ειδική αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με ατοβακουόνη. Πάντως στις αναφερθείσες περιπτώσεις υπερδοσολογίας, οι δράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν σύμφωνες με τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου. Εάν υπάρξει περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται και να εφαρμόζεται η συνήθης υποστηρικτική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιπρωτοζωικά

Κωδικός ATC: P01A X06

Μηχανισμός Δράσης

Η ατοβακουόνη είναι ένας εκλεκτικός και ισχυρός αναστολέας της αλύσου μεταφοράς ηλεκτρονίων των μιτοχονδρίων των ευκαριωτικών κυττάρων σε ένα αριθμό παρασιτικών πρωτοζώων και του παρασιτικού μύκητα *P. jiroveci*.

Η θέση δράσεώς του φαίνεται ότι είναι το κυττοχρωματικό σύμπλεγμα bc₁ (σύμπλεγμα III). Το πιθανό τελικό μεταβολικό αποτέλεσμα αυτής της δράσεως φαίνεται ότι είναι η αναστολή της σύνθεσης νουκλεϊνικών οξέων και ATP.

Μικροβιολογία

Η ατοβακουόνη έχει ισχυρή δράση έναντι του *Pneumocystic sp*, τόσο *in vitro* όσο και σε μοντέλα ζώων (IC₅₀ 0,5-8 µg/mL).

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ατοβακουόνη είναι πολύ λιπόφιλη ένωση με μικρή διαλυτότητα στο νερό. Ο βαθμός σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 99,9%. Η βιοδιαθεσιμότητά της, εμφανίζει σχετική ελάττωση μετά από τη χορήγηση μεμονωμένων δόσεων υψηλότερων των 750 mg και παρουσιάζει σημαντική διακύμανση από άτομο σε άτομο.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά από μία δόση 750 mg ατοβακουόνης σε εναιώρημα, χορηγούμενη κατά τη διάρκεια γεύματος, σε ενήλικες άρρηνες HIV θετικούς, είναι 47%, (σε σύγκριση με 23% των δισκίων ατοβακουόνης). Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ο όγκος κατανομής και η κάθαρση υπολογίσθηκαν σε $0.62 \pm 0.19 \text{ l/kg}$ και σε $0.15 \pm 0.09 \text{ ml/min/kg}$, αντίστοιχα.

Η βιοδιαθεσιμότητα της ατοβακουόνης αυξάνει πολύ όταν η χορήγηση του φαρμάκου συνοδεύεται από λήψη τροφής σε σύγκριση με τους νήστες εθελοντές. Σε υγιείς εθελοντές, η λήψη ενός καθορισμένου πρωινού γεύματος (23 g λίπους, 610 Kcal) αύξησε δύο με τρεις φορές τη βιοδιαθεσιμότητα, μετά από χορήγηση εφ' άπαξ δόσεως 750 mg.

Η μέση τιμή της επιφανείας κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου της ατοβακουόνης (AUC) αυξήθηκε 2,5 φορές και η μέση τιμή C_{\max} αυξήθηκε 3,4 φορές. Οι μέσες (\pm SD) τιμές AUC του εναιωρήματος ήταν $324,3 (\pm 115,0) \mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ και $800,6 (\pm 319,8) \mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ σε νήστες εθελοντές και εθελοντές που γευμάτισαν αντιστοίχως.

Σε μία μελέτη ασφάλειας και φαρμακοκινητικής, σε ασθενείς με νόσο PCP, τα αποτελέσματα ήταν τα εξής:

Δοσολογικό Σχήμα	750 mg δύο φορές ημερησίως	1000 mg δύο φορές ημερησίως
Αριθμός Ασθενών	18	9
C avg, ss (range)	22 $\mu\text{g/ml}$ (6-41)	25.7 $\mu\text{g/ml}$ (15-36)
Ποσοστό % των ασθενών με C avg, ss >15 $\mu\text{g/ml}$	67%	100%

Σε μια μικρή μελέτη ασφάλειας και φαρμακοκινητικής των δύο υψηλότερων δοσολογικών σχημάτων [750 mg τρεις φορές την ημέρα (n=8) και 1500 mg δύο φορές την ημέρα (n=8)], σε εθελοντές που είχαν προσβληθεί από τον ιό HIV και οι οποίοι πληρούσαν κριτήρια βαρύτητας συγκρίσιμα με αυτά ασθενών με PCP, επιτεύχθηκαν παρόμοιες C_{avg} με τις δύο δόσεις [για τα 750 mg τρεις φορές ημερησίως και για τα 1500 mg δύο φορές ημερησίως: 24.8 $\mu\text{g/ml}$ (7-40) και 23.4 $\mu\text{g/ml}$ (7-35) αντίστοιχα]. Επιπλέον για αμφότερες τις δόσεις επιτεύχθηκε $C_{\text{avg ss}} > 15 \mu\text{g/ml}$ στο 87.5% των ασθενών.

Μέσες τιμές συγκέντρωσης πλάσματος σε σταθεροποιημένη κατάσταση μεγαλύτερες από 15 $\mu\text{g/ml}$ αναμένεται να συνοδεύονται από υψηλό βαθμό θεραπευτικής επιτυχίας (>90%).

Σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με AIDS η ατοβακουόνη έχει χρόνο ημιζωής 2-3 ημέρες.

Βιομετασχηματισμός/Αποβολή

Σε υγιείς ασθενείς δεν υπήρξαν ενδείξεις ότι η ουσία μεταβολίζεται και η απέκκρισή της στα ούρα είναι αμελητέα. Η ατοβακουόνη απεκκρίνεται κατ' εξοχήν στα κόπρανα (>90%) αναλλοίωτη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση

Μελέτες ογκογένεσης σε ποντίκια έδειξαν αύξηση της συχνότητας ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων, χωρίς να προσδιορισθεί το "επίπεδο μη εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών". Δεν παρατηρήθηκαν τέτοια ευρήματα σε αρουραίους και οι μελέτες μεταλλαξιογένεσης ήταν αρνητικές. Αυτά τα ευρήματα πιθανά οφείλονται στην έμφυτη ευαισθησία των ποντικών στην ατοβακουόνη και δεν θεωρούνται ότι έχουν κλινική σημασία.

Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή

Μελέτες σε κουνέλια με χορήγηση δόσεων 600-1200 mg/kg έδωσαν ενδείξεις τοξικής επίδρασης στη μητέρα και το έμβρυο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Βενζυλική αλκοόλη

Ξανθαμικό κόμι

Πολοξαμερή 188

Υπρομελλόζη

Νατριούχος σακχαρίνη διένυδρη

Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό

Κιτρικό νάτριο διένυδρο

Κεκαθαρμένο νερό

Tutti Frutti βελτιωτικό γεύσης (051880 AP0551) που περιέχει γλυκαντικές ουσίες, μαλτοδεξτρίνη αραβοσίτου, προπυλενογλυκόλη και αλφα-τοκοφερόλη.

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3. Διάρκεια Ζωής

2 χρόνια

Μετά το πρώτο άνοιγμα του φιαλιδίου, το εναιώρημα φυλάσσεται μέχρι 21 ημέρες.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

Μην ψύχετε ή καταψύχετε.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας χωρητικότητας 250ml με πάμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο, που περιέχει εναιωρήμα ατοβακουόνης.

Στη συσκευασία περιέχεται κουταλάκι (από πολυπροπυλένιο) των 5ml.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Μην αραιώνετε.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7.ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

VOCATE ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΕ

Γούναρη 150

166 74 Γλυφάδα Αθήνα

Τηλ. 210 9624436

Fax 210 9646582

Παραγωγός

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

Fibichova 143

566 17 VysokeMyto

Czech Republic

8.ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9.ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ