

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

21 DICEMBRE 2004

REYATAZ (atazanavir solfato)

Nuovi Importanti dati di farmacocinetica dimostrano che la combinazione di REYATAZ (atazanavir solfato) e NORVIR (ritonavir) NON DEVE ESSERE somministrata contemporaneamente ad inibitori della pompa protonica.

Gentile Dottoressa , caro Dottore,

Bristol-Myers Squibb in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ed il suo Comitato Scientifico (CHMP), desidera comunicare ai medici che trattano i pazienti HIV positivi, nuovi ed importanti dati di farmacocinetica riguardanti la co-somministrazione di REYATAZ (atazanavir solfato) e inibitori della pompa protonica.

I dati derivano da uno studio randomizzato, in aperto, di interazione farmacologica a diversi dosaggi, eseguito in volontari sani.

La co-somministrazione di Reyataz/RTV (300/100 mg) ed omeprazolo 40 mg ha determinato **una riduzione del 76% della area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) e del 78% della concentrazione plasmatica minima (C_{min}) di atazanavir**. Il preciso meccanismo è attualmente sconosciuto; potrebbe essere il risultato di una alterazione del pH gastrico indotta dall'omeprazolo che è noto influenzare l'assorbimento di Reyataz, ma non si possono escludere altri meccanismi.

Sulla base dei risultati dello studio:

- **NON SOMMINISTRARE REYATAZ/RTV 300/100 mg con omeprazolo a causa della riduzione dei livelli di esposizione a REYATAZ.**
- **In questo studio, è stato utilizzato l'omeprazolo al dosaggio di 40 mg. Non è noto se altri dosaggi giornalieri producano simili risultati; quindi, la co-somministrazione di omeprazolo a qualsiasi dose NON E' raccomandata.**
- **L'aumento del dosaggio di REYATAZ/RTV a 400/100 mg in combinazione con omeprazolo NON ha determinato una esposizione a REYATAZ paragonabile a quella osservata con REYATAZ/RTV 300/100 mg senza omeprazolo.**
- **In assenza di dati relativi ad altri inibitori della pompa protonica, la raccomandazione deve essere estesa all'intera classe degli inibitori della pompa protonica.**

Descrizione dei risultati dello studio

Questo studio randomizzato, in aperto, di interazione farmacologica a diversi dosaggi, è stato effettuato in volontari sani per valutare il confronto del profilo farmacocinetico allo steady-state di:

- Omeprazolo 40mg per os 1 volta al giorno + ATV 300mg per os 1 volta al giorno e RTV 100mg per os 1 volta al giorno per 10 giorni (N° 15 soggetti)
- Omeprazolo 40mg per os 1 volta al giorno + ATV 300mg per os 1 volta al giorno con 227 ml di cola e RTV 100mg per os 1 volta al giorno per 10 giorni (N° 15 soggetti)
La co-somministrazione di cola serviva per verificare se la sua acidità potesse compensare l'effetto antiacido dell'omeprazolo sulla farmacocinetica dell'atazanavir.
- Omeprazolo 40mg per os 1 volta al giorno + ATV 400mg per os 1 volta al giorno e RTV 100mg per os 1 volta al giorno per 10 giorni (N° 14 soggetti)

In tutti i casi, REYATAZ/RTV è stato somministrato con un pasto leggero e l'omeprazolo è stato somministrato a stomaco vuoto 2 ore prima di REYATAZ/RTV. I soggetti in ogni braccio di trattamento hanno ricevuto REYATAZ/RTV 300/100 mg per 10 giorni prima dell'aggiunta di omeprazolo al 10° giorno.

I parametri farmacocinetici per REYATAZ (Rapporto tra le medie geometriche [90% intervallo di confidenza] e % Riduzione rispetto a REYATAZ/RTV 300/100 mg da solo)¹ sono descritti nella tabella seguente:

Parametri farmacocinetici	ATV/RTV 300/100 mg + omeprazolo 40 mg 1 volta al giorno	ATV/RTV 300/100 mg + omeprazolo 40 mg + 227 ml di cola 1 volta al giorno	ATV/RTV 400/100 mg + omeprazolo 40 mg 1 volta al giorno
C _{max} (ng/mL)	0.279 (0.242, 0.321)	0.337 (0.293, 0.388)	0.437 (0.378, 0.506)
% Riduzione C _{max}	72	66	56
AUC(TAU) (ng*hr/mL)	0.240 (0.211, 0.274)	0.301 (0.265, 0.343)	0.394 (0.345, 0.451)
% Riduzione AUC	76	70	61
C _{min} (ng/mL)	0.223 (0.188, 0.264)	0.271 (0.228, 0.321)	0.345 (0.289, 0.411)
% Riduzione C _{min}	78	73	66

ATV = atazanavir, RTV = ritonavir, C_{max} = picco di concentrazione plasmatica, AUC(TAU) = area sotto la curva concentrazione-tempo durante un intervallo di dosaggio, C_{min} = concentrazione plasmatica minima

Le esposizioni all'omeprazolo erano generalmente comparabili ai valori riportati in letteratura ed erano sovrapponibili nei singoli individui in ogni trattamento.

Inoltre, sono in corso studi riguardanti la potenziale interazione farmacologica tra REYATAZ ed Antagonisti del Recettore H₂ quando co-somministrati. Fino a quando i dati non saranno disponibili, la co-somministrazione di questi due farmaci dovrebbe essere impiegata con cautela, così come raccomandato nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto del REYATAZ.

Il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto del REYATAZ sarà modificato di conseguenza.

**L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle sue reali condizioni di impiego.
Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza.**

¹ Data on file, Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, New Jersey.