

N.º 136/CA  
Data: 2004-12-21

**Assunto: Novos dados farmacocinéticos importantes demonstram que sulfato de atazanavir (REYATAZ) em associação com ritonavir (NORVIR) e omeprazol não devem ser co-administrados**

Para: Público e Profissionais de Saúde (Sitio do INFARMED)

Contacto no INFARMED: DGREE/ Departamento de Farmacovigilância

---

O Comité Científico (CHMP) da Agência Europeia do Medicamento (EMA) e o INFARMED, tiveram conhecimento de novos dados farmacocinéticos importantes relativos à co-administração de sulfato de atazanavir (REYATAZ), ritonavir (RTV) e 40 mg de omeprazol, um inibidor da bomba de prótons.

A informação que se segue baseia-se num estudo de interacção farmacológica de doses múltiplas, aleatorizado e sem ocultação, realizado em voluntários saudáveis (*ver anexo I para detalhes sobre o estudo*):

Foi observada uma redução de 76 % da área sob a curva (AUC) de atazanavir e uma redução de 78 % na concentração plasmática mínima de atazanavir (C<sub>min</sub>) quando REYATAZ<sup>®</sup>/RTV (300/100 mg) foi co-administrado com 40 mg de omeprazol. O mecanismo exacto é, de momento, desconhecido, mas poderá resultar de uma alteração do pH gástrico induzida pelo omeprazol e que se sabe influenciar a absorção de REYATAZ<sup>®</sup>, mas outros mecanismos, tais como os mediados pelo citocromo, não podem ser excluídos.

**Assim, o INFARMED deseja chamar a atenção da seguinte informação:**

Com base nos resultados do estudo:

- NÃO DEVERÁ SER CO-ADMINISTRADO REYATAZ<sup>®</sup>/RTV 300/100 mg com omeprazol, devido à redução nos níveis de concentração de REYATAZ<sup>®</sup>.
- Neste estudo foi utilizada uma dose de omeprazol de 40 mg. Não se sabe se outras doses diárias teriam resultados similares, consequentemente, a co-administração de quaisquer doses de omeprazol NÃO É recomendada.
- Aumentando a dose de REYATAZ<sup>®</sup>/RTV para 400/100 mg em associação com omeprazol NÃO se obtiveram concentrações de REYATAZ<sup>®</sup> comparáveis às observadas com um regime de REYATAZ<sup>®</sup>/RTV 300/100 mg sem omeprazol.
- Na ausência de quaisquer dados com outros inibidores da bomba de protões, as recomendações devem ser alargadas a toda esta classe de medicamentos.

Adicionalmente, as investigações relativamente à potencial interacção farmacológica entre REYATAZ<sup>®</sup> e os antagonistas dos receptores H2 quando co-administrados prosseguem. Até os dados estarem disponíveis, e tal como actualmente recomendado no Resumo das Características do medicamento de REYATAZ<sup>®</sup>, deverá ter-se precaução quando estes fármacos são co-administrados.

**Informação aos doentes:**

Reyataz e Norvir não deverão ser dados concomitantemente com inibidores da bomba de protões (ex. omeprazol), que são uma classe de medicamentos utilizada para tratar o excesso de ácido produzido no estômago e azia. Ao tomar estes medicamentos em conjunto, poderá estar a reduzir o efeito de Reyataz/Norvir. Caso esteja a receber esta associação de medicamentos, deverá dirigir-se ao seu médico para avaliação da terapêutica.

O Resumo das Características do Medicamento e o Folheto Informativo irão ser revistos por forma a considerar esta nova informação.

## **Nota:**

Reyataz é um azapéptido inibidor da protease VIH-1. É indicado para o tratamento de indivíduos infectados pelo VIH-1, em adultos previamente tratados com terapêutica antiretroviral, em associação com outras terapêuticas antiretrovirais.

Ritonavir é utilizado como impulsor dos parâmetros farmacocinéticos de atazanavir. Atazanavir foi autorizado inicialmente na Europa em 02 de Março de 2004, sob circunstâncias excepcionais<sup>1</sup>

## **Anexo I**

### **Descrição dos resultados do estudo:**

Este estudo de interacção farmacológica de dose múltipla, aleatorizado, sem ocultação e realizado em voluntários saudáveis tinha como objectivo avaliar a comparabilidade farmacocinética no estado estacionário de:

. 40 mg de omeprazol, por via oral, uma vez ao dia + 300 mg de ATV (atazanavir), por via oral, uma vez ao dia e 100 mg de RTV (ritonavir), por via oral, uma vez ao dia durante 10 dias (n = 15)

. 40 mg de omeprazol, por via oral, uma vez ao dia + 300 mg de ATV, por via oral, uma vez ao dia com 227 ml de refrigerante de cola e 100 mg de RTV, por via oral, uma vez ao dia durante 10 dias (n = 15)

*A co-administração com bebidas de cola foi efectuada para explorar se a sua acidez compensaria o efeito antiácido do omeprazol na farmacocinética de atazanavir.*

. 40 mg de omeprazol, por via oral, uma vez ao dia + 400 mg de ATV, por via oral, uma vez ao dia e 100 mg de RTV, por via oral, uma vez ao dia durante 10 dias (n = 14)

---

<sup>1</sup> A Autorização de Introdução no Mercado sob circunstâncias excepcionais refere-se ao facto de que, em circunstâncias excepcionais, uma autorização pode ser obtida estando sujeita a obrigações específicas, a serem revistas anualmente

Em todos os casos, REYATAZ<sup>®</sup>/RTV foi administrado com uma refeição ligeira, e o omeprazol foi administrado com o estômago vazio, 2 horas antes de REYATAZ<sup>®</sup>/RTV. Os indivíduos em cada braço do tratamento receberam REYATAZ<sup>®</sup>/RTV 300/100 mg durante 10 dias antes de se adicionar omeprazol no dia 10.

**Os parâmetros farmacocinéticos para REYATAZ<sup>®</sup>** (razões médias geométricas [90% intervalo de confiança] e % de redução em comparação com REYATAZ<sup>®</sup>/RTV em monoterapia)<sup>1</sup> são detalhados na tabela abaixo:

<b>Parâmetro farmacocinético</b>	<b>ATV/RTV 300/100 mg + 40 mg omeprazol uma vez por dia</b>	<b>ATV/RTV 300/100 mg + 40 mg omeprazol + 227 ml de cola uma vez por dia</b>	<b>ATV/RTV 400/100 mg + 40 mg omeprazol uma vez por dia</b>
$C_{max}$ (ng/ml)	0,279 (0,242;	0,337 (0,293;	0,437 (0,378;
% Redução na $C_{max}$	0,321) 72	0,388) 66	0,506) 56
AUC(TAU) (ng*hr/ml)	0,240 (0,211;	0,301 (0,265;	0,394 (0,345;
% Redução na AUC	0,274) 76	0,343) 70	0,451) 61
$C_{min}$ (ng/ml)	0,223 (0,188;	0,271 (0,228;	0,345 (0,289;
% Redução na $C_{min}$	0,264) 78	0,321) 73	0,411) 66

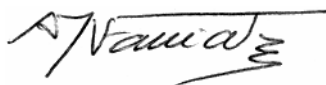
\* ATV = atazanavir, RTV = ritonavir,  $C_{max}$  = concentração plasmática máxima, AUC(TAU) = área sob a curva da concentração plasmática num intervalo de doses,  $C_{min}$  = concentração plasmática mínima

As exposições ao omeprazol foram geralmente comparáveis aos valores da literatura e as exposições individuais sobrepuaram-se entre os tratamentos.

Para qualquer esclarecimento adicional deverá contactar o seu médico, podendo ainda ser obtidos outros esclarecimentos junto de:

- Centro de Informação do Medicamento e Produtos de Saúde do INFARMED, através da Linha Verde do Medicamento: 800 222 444 ou por correio electrónico: [centro.informacao@infarmed.pt](mailto:centro.informacao@infarmed.pt),
- Departamento de Farmacovigilância, através do telefone: 21-7987140 ou por correio electrónico: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

O Conselho de Administração,



(António Faria Vaz)