

## **Darunavir/cobicistat nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19**

Update del 17 Luglio 2020

(precedenti pubblicazioni: 4 aprile 2020)

In considerazione dell'assenza di terapie di provata efficacia per COVID 19, si ritiene indispensabile fornire ai clinici elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire, per ciascun farmaco utilizzato, un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente.

Nelle prime fasi dell'epidemia l'uso off-label di darunavir/cobicistat è stato consentito, in alternativa a lopinavir/ritonavir, sulla base dei dati preliminari disponibili per quest'ultimo, unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19 e nel rispetto degli elementi riportati nella precedente versione della scheda. Alla luce delle attuali evidenze di letteratura, analogamente a quanto stabilito per lopinavir/ritonavir, **l'AIFA decide la sospensione dell'autorizzazione all'utilizzo off-label del farmaco al di fuori degli studi clinici.**

<p><b>Inquadramento</b></p> <p>Darunavir/cobicistat (Rezolsta® cp da 800 /150 mg)</p> <p>È un inibitore delle proteasi potenziato con cobicistat. Cobicistat ne migliora il profilo farmacocinetico e inibendo il citocromo P450 isoenzima 3A4 rallenta il metabolismo di darunavir ed incrementa la sua esposizione farmacologica. L'associazione ha dimostrato la sua efficacia nell'ambito della ART per il trattamento dell'HIV.</p>	
<p><b>Perché alcune fonti indicano darunavir/cobicistat come il farmaco utile nella cura di COVID-19?</b></p>	<p><b>Razionale</b></p> <p>Diversi inibitori delle proteasi attualmente utilizzati per la terapia dell'HIV (lopinavir - LPV - darunavir - DRV - atazanavir, - ATV- ) possono, legandosi e inattivando le proteasi 3CLpro e PL2pro, inibire la replicazione virale; la proteasi 3CLpro è un obiettivo molecolare essenziale anche per la replicazione dei coronavirus. Modelli animali suggeriscono che l'inibizione della proteasi 3CLpro in animali in condizioni critiche si associa ad un miglioramento. Infine, precedenti esperienze con infezione da SARS-CoV-1 e MERS, suggeriscono che Lopinavir può migliorare alcuni parametri clinici dei pazienti. L'esperienza clinica con l'HIV ha dimostrato che nelle indicazioni autorizzate questi farmaci sono tendenzialmente sicuri, anche se variamente tollerati e con numerose interazioni farmacologiche.</p>
<p><b>Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?</b></p>	<p><b>Studi clinici</b></p> <p>La sua efficacia rispetto a COVID-19 è solo aneddotica. È in corso un piccolo studio su darunavir/cobicistat in Cina.</p> <p>Il suo vantaggio clinico attualmente individuato è la sua maggiore tollerabilità intestinale rispetto a lopinavir/ritonavir.</p>
<p><b>Per quali pazienti è raccomandabile?</b></p>	<p><b>Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico</b></p> <p>In questa fase di emergenza, considerate le premesse sopradescritte, l'uso terapeutico di darunavir/cobicistat può essere considerato, in alternativa al lopinavir/ritonavir (nello stesso setting di pazienti, e cioè esclusivamente all'interno di studi clinici) quando quest'ultimo non è tollerato per diarrea.</p>

	<p>Il prescrittore dovrà valutare caso per caso il rapporto rischio/beneficio considerando in particolare:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Le associazioni farmacologiche.</b> In particolare l'associazione a farmaci metabolizzati attraverso il citocromo P450.</li> </ul> <p><b>Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di darunavir/cobicistat con idrossiclorochina né l'eventuale aggiunta di azitromicina.</b></p> <p>Ciò è sostenuto dai dati di sicurezza attualmente disponibili che richiamano ulteriormente alla cautela in caso di associazione con farmaci che potrebbero potenziarne la tossicità in assenza di chiare evidenze di un miglioramento dell'efficacia a seguito della combinazione. Non esiste alcuna prova che l'ulteriore aggiunta di antibiotici (es. azitromicina) sia sicura e che migliori l'evoluzione della malattia.</p> <p><b>Sono necessari studi clinici randomizzati per valutare l'efficacia del farmaco nei vari livelli di gravità della malattia.</b></p>
<p><b>A quali dosaggi e in quali forme prescriberlo e per quanto tempo?</b></p>	<p><b>Dosaggio consigliato da scheda tecnica</b></p> <p><b>darunavir/cobicistat 800/150 mg cp 1 cp/die assunto col cibo</b></p> <p>Idealmente la durata del trattamento dovrà essere di almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica.</p> <p>Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-product-information_it.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-product-information_it.pdf</a></p>
<p><b>Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza per la cura della COVID-19?</b></p>	<p><b>Modalità di prescrizione</b></p> <p>Nelle indicazioni autorizzate il farmaco è normalmente soggetto a prescrizione limitativa da parte dello specialista infettivologo.</p> <p>L'uso di darunavir/cobicistat per l'infezione da SARS-CoV-2 dovrebbe essere limitato, in alternativa a lopinavir/ritonavir, agli studi clinici i quali sono regolati da specifiche norme (<a href="https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/gestione-degli-studi-clinici-in-italia-in-corso-di-emergenza-covid-19-coronavirus-disease-19-">https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/gestione-degli-studi-clinici-in-italia-in-corso-di-emergenza-covid-19-coronavirus-disease-19-</a>).</p>
<p><b>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?</b></p>	<p><b>Avvertenze nelle indicazioni terapeutiche autorizzate (da scheda tecnica):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insufficienza epatica grave (Classe C di Child-Pugh)</li> <li>- Poiché cobicistat riduce la clearance stimata della creatinina, Rezolsta® non deve essere utilizzato in presenza di una clearance della creatinina &lt; 70 mL/min in pazienti per i quali tale parametro è usata per guidare aspetti della loro gestione clinica.</li> <li>- Interazioni farmacologiche</li> </ul> <p>La combinazione DRV/c non deve essere prescritta ai soggetti con infezione da HIV, che vanno inviati al proprio specialista curante.</p> <p>L'utilizzo di darunavir/cobicistat è controindicato in gravidanza in quanto nel 2° e 3° trimestre si sono osservati livelli di darunavir ridotti che causano bassa esposizione al farmaco.</p>

<p><b><i>Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?</i></b></p>	<p><b>Principali Interazioni nelle indicazioni terapeutiche autorizzate (da scheda tecnica):</b></p> <p>Darunavir/cobicistat inibisce CYP3A, isoforma del citocromo P450. La co-somministrazione con altri medicinali metabolizzati principalmente da CYP3A può produrre un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi ultimi aumentandone gli effetti o gli eventi avversi.</p> <p>Considerate le numerose interazioni farmacologiche legate al citocromo P450, alle glicoproteine-P e ad altri meccanismi, in caso di politerapie è opportuno consultare il sito: <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/">https://www.covid19-druginteractions.org/</a></p>
<p><b><i>Studi in corso in Italia</i></b></p>	<p>Vedi apposita sezione nel sito di AIFA  <a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf</a></p>
<p><b><i>Bibliografia</i></b></p>	<p>Darunavir/cobicistat Scheda tecnica <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-product-information_it.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezolsta-epar-product-information_it.pdf</a></p>