



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



SCHEDA INFORMATIVA

Darunavir/Cobicistat

A cura di: Annalisa Capuano, Società Italiana di Farmacologia, Unità di crisi SIF
su SARS-CoV-2, Alessia Zinzi, Università degli Studi della Campania “Luigi

Vanvitelli”

10 aprile 2020

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Descrizione del farmaco

Darunavir e cobicistat (Rezolsta® cp da 800/150 mg) sono due farmaci indicati in associazione con altri farmaci antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana-1 (HIV-1) in adulti e adolescenti di almeno 12 anni di età, con peso pari o superiore a 40 kg. I farmaci sono somministrati per via orale e rapidamente assorbiti a livello intestinale. La concentrazione plasmatica massima di darunavir in presenza di cobicistat è generalmente raggiunta entro 3-4.5 ore. Sono metabolizzati da CYP3A con emivita di eliminazione di circa 15 ore per darunavir e di circa 3-4 ore per cobicistat e sono escreti prevalentemente per via renale. Relativamente al meccanismo d'azione, darunavir è un inibitore della proteasi dell'HIV1 e, in tal modo, previene la formazione di particelle virali mature infettive, mentre cobicistat è un inibitore selettivo non reattivo dei citocromi P450 della sottofamiglia CYP3A. Attualmente, in Cina, è in corso uno studio di fase III (DACO-nCoV) che mira a valutare l'efficacia e la sicurezza di darunavir e cobicistat nel trattamento della polmonite causata dal COVID-19 [1]. Tuttavia, l'azienda Johnson&Johnson, ha valutato *in vitro* la potenziale attività antivirale di darunavir che a concentrazioni clinicamente rilevanti (EC50 > 100 µM) non ha mostrato alcuna attività contro SARS-CoV-2 [2].

Schema di trattamento nell'uso *off-label* in pazienti COVID-19 positivi

L'uso *off-label* di darunavir/cobicistat nella terapia di pazienti adulti con COVID-19 è consentito unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza. In questa fase, infatti, il suo utilizzo può rappresentare un'alternativa al trattamento con lopinavir/ritonavir in quanto ha mostrato una maggiore tollerabilità intestinale. Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di darunavir/cobicistat con idrossiclorochina e azitromicina [3].

Schema terapeutico proposto (applicato nei *trial* clinico DACO-nCoV [1]):

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



Nel *trial* DACO-nCoV i pazienti arruolati assumono una compressa al giorno di darunavr/cobicistat (800/150 mg) per una durata di 5 giorni e trattamenti convenzionali.

In Gazzetta Ufficiale n.69 del 17-3-2020, l'AIFA autorizza la rimborsabilità di darunavir/cobicistat nel trattamento (ma non nella profilassi) anche in regime domiciliare in pazienti affetti da SARS-CoV-2 con il seguente dosaggio: 1 compressa da 800 mg darunavir/150 mg cobicistat al giorno [4].

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Criteri di selezioni pazienti (applicato nei *trial* clinico DACO-nCoV [1])

-Criteri di inclusione

- Tutti i pazienti (adulti e bambini);
- Consenso informato;
- Positività a SARS-CoV-2.

-Criteri di esclusione

- Allergia a darunavir, cobicistat o altri eccipienti;
- Pazienti con compromissione epatica severa (classe C della classificazione Child-Pugh);
- Assunzione di farmaci concomitanti metabolizzati da CYP3A4, la cui assunzione può determinare l'insorgenza di eventi avversi gravi o letali;
- Soggetti ritenuti non idonei o incapaci di completare lo studio.

Monitoraggio della tossicità del farmaco

Darunavir e cobicistat sono generalmente ben tollerati. Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono diarrea, nausea, rash e mal di testa, mentre tra le reazioni avverse gravi non comuni vi sono il diabete mellito, la sindrome infiammatoria da immuno ricostituzione e la sindrome di Stevens-Johnson[5].

Non sono emersi eventi avversi sintomatici in casi limitati di sovradosaggio.

Sono state riportate interazioni potenzialmente pericolose e fatali in pazienti trattati con colchicina e potenti inibitori del CYP3A e delle glicoproteine-P (P-gp). L'utilizzo di darunavir/cobicistat non è raccomandato nei pazienti pediatrici e in pazienti precedentemente trattati con una o più mutazioni DRV RAM o con HIV-1 RNA ≥ 100.000 copie/mL o conta delle cellule CD4+ < 100 cellule $\times 10^6/L$. Infine, questi farmaci sono sconsigliati durante la gravidanza a causa di un possibile fallimento virologico e un aumentato rischio di trasmissione dell'infezione da HIV dalla madre al bambino.

Modalità di prescrizione di darunavir/cobicistat

L'associazione darunavir /cobicistat è commercializzata in Italia come Rezolsta® dall'azienda Janssen-Cilag S.p.a. in compresse rivestite da 800mg + 150mg. Il

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



farmaco, di fascia H, è soggetto a prescrizione medica limitativa (RNRL), da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti. Considerata la situazione di emergenza, AIFA ha inserito a carico del SSN (in deroga alla legge 648/96) l'uso *off-label* di darunavir /cobicistat per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2, e pertanto, è richiesto il consenso informato.

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Riferimenti bibliografici

1. Efficacy and Safety of Darunavir and Cobicistat for Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV (DACO-nCoV)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252274>
2. Lack of evidence to support use of darunavir-based treatments for SARS-CoV-2 <https://www.inj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus>
3. Darunavir/cobicistat nella terapia dei pazienti adulti con COVID 19. AIFA.
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/darunavir_cobicistat_01.04.2020.pdf/34c4938d-5b25-e39c-abb3-b42e3c874e1b
4. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2020/03/17/69/sg/pdf>
5. Taramasso L, Ricci E, Cascio A, Valsecchi L, Menzaghi B. *Positioning of darunavir/cobicistat-containing antiretroviral regimens in real life: result from a large multicentre observational prospective cohort (SCOLTA)*. AIDS Research and Therapy 2019; 16-21.

Segreteria Organizzativa: Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente: Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto: Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario: Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it

Appendice.

Tabella 1. Alcune potenziali interazioni farmacologiche di darunavir/cobicistat (tratto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto).

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
 NICOLETTA BRUNELLO
 ROMANO DANESI
 ANNAMARIA DE LUCA
 PATRIZIA HRELIA
 MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

ANTIRETROVIRALI HIV		
<i>Inibitori dell'attività di strand transfer dell'integrasi</i>	Raltegravir	Alcuni studi clinici suggeriscono che raltegravir può causare una modesta riduzione delle concentrazioni plasmatiche di darunavir.
<i>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa dell'HIV (NRTI)</i>	Tenofovir disoproxil	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che darunavir /cobicistat aumenti le concentrazioni plasmatiche di tenofovir. (Inibizione di glicoproteina-p)
<i>Inibitori non nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa dell'HIV (NNRTI)</i>	Efavirenz Etravirina Nevirapina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che riducano le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Induzione di CYP3A)
ANTIBIOTICI	Claritromicina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che claritromicina aumenti le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Inibizione di CYP3A)
ANTIMALARICI	Artemetere/Lumefantrina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che darunavir /cobicistat aumenti le concentrazioni plasmatiche di lumefantrina. (Inibizione di CYP3A)
ANTIVIRALI AD AZIONE DIRETTA CONTRO IL VIRUS DELL'EPATITE C (HCV)		
<i>Inibitori della proteasi NS3-4A</i>	Elbasvir/grazoprevir	Sulla base di considerazioni teoriche darunavir /cobicistat può aumentare l'esposizione a grazoprevir. (Inibizione di OATP1B e CYP3A).
ANTIMICOBATTERICI	Rifampicina Rifabutina Rifapentina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che questi antimicobatterici

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
 Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
 Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
 Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
 Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

		riducano le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Induzione di CYP3A)
CORTICOSTEROIDI (metabolizzati principalmente da CYP3A)	Betametasona Budesonide Fluticasone Mometasone Prednisone Triamcinolone	Le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali possono aumentare quando somministrati in concomitanza a darunavir/cobicistat, provocando una riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo.
IMMUNOSOPPRESSORI	Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus Everolimus	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che darunavir/cobicistat aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi immunosoppressori. (Inibizione di CYP3A)

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it

Sito Web: <https://www.sifweb.org/>