

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REZOLSTA 800 mg/150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 800 mg di darunavir (come etanolato) e 150 mg di cobicistat.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rosa di forma ovale di 23 mm x 11,5 mm, con "800" inciso da un lato e "TG" dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

REZOLSTA è indicato 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).

L'analisi del genotipo deve essere una guida per l'utilizzo di REZOLSTA (vedere sezioni 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere somministrato da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

Posologia

La posologia raccomandata negli adulti e negli adolescenti di almeno 12 anni di età, con peso pari o superiore a 40 kg, è di una compressa una volta al giorno assunta con il cibo.

Pazienti naïve alla ART

La dose raccomandata è di una compressa rivestita di REZOLSTA una volta al giorno assunta con il cibo.

Pazienti precedentemente trattati con ART

Il regime posologico di una compressa rivestita di REZOLSTA una volta al giorno assunta con il cibo può essere utilizzato in pazienti con precedente esposizione a farmaci antiretrovirali che non presentano mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV-RAM)* e che abbiano livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 100.000 copie/mL e conta delle cellule CD4+ \geq 100 cellule x 10⁶/L (vedere paragrafo 4.1).

* DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V.

In tutti gli altri pazienti precedentemente trattati con ART o se non è disponibile il test genotipico HIV-1, l'uso di REZOLSTA non è appropriato e si deve utilizzare un altro regime antiretrovirale. Per la posologia vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto degli altri farmaci antiretrovirali.

Raccomandazioni per le dosi dimenticate

Se viene dimenticata una dose di REZOLSTA entro 12 ore dall'orario abituale di assunzione, il paziente deve essere istruito affinché assuma immediatamente la dose saltata insieme al cibo. Nel caso in cui siano trascorse più di 12 ore dall'orario abituale di assunzione, la dose saltata non deve essere più assunta ed il paziente deve tornare al consueto orario di assunzione della dose successiva.

In caso di vomito entro 4 ore dall'assunzione del medicinale, il paziente deve assumere un'altra dose di REZOLSTA con il cibo il prima possibile. Se il vomito si manifesta più di 4 ore dopo l'assunzione del medicinale, non è necessario che il paziente assuma un'altra dose di REZOLSTA fino all'orario abitualmente previsto per la dose successiva.

Popolazioni speciali

Anziani

Per questa popolazione di pazienti le informazioni sono limitate e quindi REZOLSTA deve essere utilizzato con cautela in pazienti al di sopra dei 65 anni di età (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non sono disponibili dati di farmacocinetica riguardo l'uso di REZOLSTA nei pazienti con compromissione epatica.

Darunavir e cobicistat sono metabolizzati dal sistema epatico. Studi separati di darunavir/ritonavir e cobicistat suggeriscono che non è raccomandato l'aggiustamento della dose nei pazienti con una compromissione epatica di grado lieve (Classe A di Child-Pugh) o moderato (Classe B di Child-Pugh), comunque REZOLSTA deve essere usato con cautela in questi pazienti.

Non ci sono dati riguardanti l'uso di darunavir o cobicistat in pazienti con grave compromissione epatica. Una grave compromissione epatica può comportare un incremento dell'esposizione a darunavir e/o cobicistat e ad un peggioramento del suo profilo di sicurezza. Pertanto, REZOLSTA non deve essere somministrato nei pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

È stato dimostrato che cobicistat riduce la clearance stimata della creatinina a causa dell'inibizione della secrezione tubulare della creatinina. REZOLSTA non deve essere iniziato in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 70 mL/min, se un eventuale farmaco somministrato congiuntamente (ad es. emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil (come fumarato, fosfato o succinato) o adefovir dipivoxil) richiede un aggiustamento della dose basato sulla clearance della creatinina (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

Sulla base della eliminazione renale molto limitata di cobicistat e darunavir, non sono necessarie precauzioni speciali o aggiustamenti della dose di REZOLSTA per i pazienti con compromissione renale. Darunavir, cobicistat o la loro associazione non sono stati studiati in pazienti sottoposti a dialisi e quindi non può essere formulata alcuna raccomandazione per questi pazienti. (vedere paragrafo 5.2).

Per maggiori informazioni consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di REZOLSTA in pazienti pediatrici di età compresa tra i 3 e gli 11 anni o con peso < 40 kg non sono state stabilite (vedere paragrafi 4.4 e 5.3). Non ci sono dati disponibili. REZOLSTA non deve essere usato nei pazienti pediatrici di età inferiore a 3 anni a causa di problematiche di sicurezza (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

Gravidanza e postpartum

Il trattamento con REZOLSTA durante la gravidanza determina una bassa esposizione a darunavir (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Pertanto, la terapia con REZOLSTA non deve essere iniziata durante la gravidanza, e le donne che iniziano una gravidanza durante la terapia con REZOLSTA dovrebbero

passare a un regime alternativo (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). La combinazione darunavir/ritonavir può essere considerata un'alternativa.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Per assicurare la somministrazione dell'intera dose sia di darunavir che di cobicistat, la compressa deve essere deglutita intera. Per i pazienti non in grado di deglutirla intera, la compressa di REZOLSTA può essere suddivisa in due parti utilizzando un taglia compresse, con assunzione dell'intera dose subito dopo la suddivisione.

I pazienti devono essere istruiti ad assumere REZOLSTA entro 30 minuti dal completamento di un pasto (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh).

Co-somministrazione con induttori forti del CYP3A4 come i medicinali di seguito elencati, per il potenziale rischio di perdita dell'effetto terapeutico (vedere paragrafo 4.5):

- carbamazepina, fenobarbital, fenitoina
- rifampicina
- lopinavir/ritonavir
- Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Co-somministrazione con medicinali quali quelli di seguito elencati, per il potenziale rischio di eventi avversi gravi e/o che mettono a rischio la vita del paziente (vedere paragrafo 4.5):

- alfuzosina
- amiodarone, bepridile, dronedarone, ivabradina, chinidina, ranolazina
- astemizolo, terfenadina
- colchicina, quando utilizzata in pazienti con compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafo 4.5)
- rifampicina
- derivati dell'ergot (come diidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina)
- cisapride
- dapoxetina
- domperidone
- naloxegol
- lurasidone, pimozide, quetiapina, sertindolo (vedere paragrafo 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, midazolam somministrati per via orale (per le precauzioni sull'uso di midazolam somministrato per via parenterale vedere paragrafo 4.5)
- sildenafil (quando utilizzato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare), avanafil
- simvastatina, lovastatina e lomitapide (vedere paragrafo 4.5)
- ticagrelor.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

È consigliata una regolare valutazione della risposta virologica. In caso di mancanza o perdita della risposta virologica, deve essere effettuato il test di resistenza.

Darunavir si lega in modo predominante alla α_1 -glicoproteina acida. Questo legame proteico è concentrazione dipendente, indicativo di saturazione di legame. Pertanto non può essere escluso lo spiazzamento di medicinali fortemente legati alla α_1 -glicoproteina acida (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti precedentemente trattati con ART

REZOLSTA non deve essere usato 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 $\times 10^6/L$ (vedere paragrafo 4.2).

Le associazioni con regimi di base ottimizzati (OBR) diverse da ≥ 2 NRTI non sono state studiate in questa popolazione. Dati limitati sono disponibili nei pazienti con sottotipi di HIV-1 diversi dal B (vedere paragrafo 5.1).

Gravidanza

È stato dimostrato che il trattamento con darunavir/cobicistat 800/150 mg durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza determina una bassa esposizione a darunavir, con una riduzione di circa il 90% nei livelli di C_{min} (vedere paragrafo 5.2). I livelli di cobicistat diminuiscono e possono non fornire un potenziamento sufficiente. La sostanziale riduzione dell'esposizione a darunavir può causare fallimento virologico e un aumentato rischio di trasmissione dell'infezione da HIV dalla madre al bambino. Pertanto, la terapia con REZOLSTA non deve essere iniziata durante la gravidanza, e le donne che iniziano una gravidanza durante la terapia con Rezolsta dovrebbero passare a un regime alternativo (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). Darunavir somministrato con una bassa dose di ritonavir può essere considerato un'alternativa.

Pazienti anziani

Dal momento che le informazioni disponibili sull'impiego di REZOLSTA nei pazienti con età superiore a 65 anni sono limitate, è necessario prestare cautela data la maggiore frequenza di disfunzioni epatiche e patologie concomitanti o altre terapie (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Reazioni cutanee gravi

Durante il programma di sviluppo clinico di darunavir/ritonavir (N = 3.063), sono state riportate, nello 0,4% dei pazienti, reazioni cutanee gravi che possono essere accompagnate da febbre e/o aumento delle transaminasi. DRESS (Reazione Cutanea da Farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici) e Sindrome di Stevens-Johnson sono state riferite raramente ($< 0,1\%$), la necrolisi epidermica-tossica e la pustolosi esantematica acuta generalizzata sono state segnalate dopo la commercializzazione. REZOLSTA deve essere sospeso immediatamente se si sviluppano segni o sintomi di reazioni cutanee gravi. Queste possono includere, ma non essere limitate a, rash grave o rash accompagnato da febbre, malessere generale, affaticamento, dolori articolari o muscolari, vescicole, lesioni del cavo orale, congiuntivite, epatite e/o eosinofilia.

Il rash si è verificato più comunemente nei pazienti precedentemente trattati che ricevevano un regime contenente darunavir/ritonavir + raltegravir rispetto ai pazienti che ricevevano darunavir/ritonavir senza raltegravir o raltegravir senza darunavir/ritonavir (vedi paragrafo 4.8).

Allergia ai sulfamidici

Darunavir contiene una porzione sulfonamidica. REZOLSTA deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da allergia nota ai sulfamidici.

Epatotossicità

Con l'uso di darunavir/ritonavir è stata riferita epatite farmaco-indotta (ad es. epatite acuta, epatite citolitica). Durante il programma di sviluppo clinico (N = 3.063), è stata riportata epatite in 0,5% di pazienti che ricevevano una terapia antiretrovirale di associazione contenente darunavir /ritonavir. Pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, incluse l'epatite cronica attiva B o C, presentano un rischio aumentato di manifestare alterazioni della funzionalità epatica, incluse reazioni avverse

epatiche gravi e potenzialmente letali. In caso di concomitante terapia antivirale per l'epatite B o C, riferirsi al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali.

Prima di iniziare la terapia con REZOLSTA devono essere eseguiti appropriati esami di laboratorio e i pazienti devono essere monitorati durante il trattamento. Il monitoraggio, in caso di aumento di AST e ALT, deve essere tenuto in considerazione per i pazienti con concomitante epatite cronica, cirrosi o in pazienti con transaminasi elevate prima del trattamento, specialmente durante i primi mesi di trattamento con REZOLSTA.

Qualora si evidenzino una nuova alterazione epatica o un peggioramento della stessa (incluso l'aumento clinicamente significativo degli enzimi epatici e/o sintomi come affaticamento, anoressia, nausea, ittero, urine scure, dolorabilità epatica, epatomegalia) in pazienti che stanno utilizzando REZOLSTA deve essere prontamente considerata l'interruzione o la sospensione del trattamento.

Pazienti con condizioni cliniche concomitanti

Compromissione epatica

Il profilo di sicurezza ed efficacia di REZOLSTA, darunavir o cobicistat non è stato determinato per i pazienti con gravi disturbi epatici concomitanti. REZOLSTA è quindi controindicato nei pazienti affetti da grave compromissione epatica. A causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di darunavir libero, REZOLSTA deve essere somministrato con cautela nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve o moderato (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Compromissione renale

È stato dimostrato che cobicistat riduce la clearance stimata della creatinina a causa dell'inibizione della secrezione tubulare della creatinina. Questo effetto sulla creatinina sierica, con conseguente riduzione della clearance stimata della creatinina, deve essere tenuto in considerazione quando REZOLSTA è somministrato a pazienti per i quali la clearance stimata della creatinina è usata per guidare aspetti della loro gestione clinica, inclusa la regolazione delle dosi di medicinali co-somministrati. Per maggiori informazioni consultate il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat.

REZOLSTA non deve essere iniziato in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 70 mL/min quando co-somministrato con uno o più medicinali che richiedono un aggiustamento della dose basato sulla clearance della creatinina (ad es. emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil (come fumarato, fosfato o succinato) o adefovir dipivoxil) (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Nei pazienti con compromissione renale non sono richiesti particolari aggiustamenti della dose o precauzioni. Poiché darunavir e cobicistat sono altamente legati alle proteine plasmatiche, è improbabile che vengano rimossi in modo significativo dall'emodialisi o dalla dialisi peritoneale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Attualmente non sono disponibili dati adeguati per stabilire se la co-somministrazione di tenofovir disoproxil e cobicistat sia associata a un aumento del rischio di reazioni avverse renali in confronto ai regimi che comprendono tenofovir disoproxil senza cobicistat.

Pazienti emofilici

Sono stati segnalati casi di aumento di sanguinamento, compresi ematomi cutanei spontanei ed ematrosi nei pazienti affetti da emofilia di tipo A e B, trattati con gli inibitori delle proteasi (PI) dell'HIV. Ad alcuni pazienti è stata somministrata una dose addizionale di fattore VIII. In più della metà dei casi riportati, il trattamento con gli PI dell'HIV è stato continuato, oppure reintrodotta nel caso in cui fosse stato interrotto. È stata ipotizzata una relazione causale, benché il meccanismo d'azione non sia stato chiarito. I pazienti emofilici devono pertanto essere consapevoli della possibilità di aumento degli episodi emorragici.

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti possono in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia da considerarsi multifattoriale (concomitante uso di corticosteroidi, consumo di alcol, immunodepressione grave, indice di massa corporea elevato), casi di osteonecrosi sono stati riportati particolarmente in pazienti con malattia da HIV avanzata e/o esposizione prolungata alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). I pazienti devono essere avvisati di mettersi in contatto con il medico in caso in cui abbiano dolori o rigidità articolari o difficoltà di movimento delle articolazioni.

Sindrome infiammatoria da ricostituzione immunitaria (IRIS)

Nei pazienti HIV positivi con immunodeficienza grave, al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale associata (CART), è possibile che insorga una reazione infiammatoria contro agenti patogeni opportunistici asintomatici o residui, causando gravi condizioni cliniche o un peggioramento dei sintomi. Di solito queste reazioni sono state osservate nelle prime settimane o mesi dall'inizio della CART. Alcuni esempi rilevanti sono retinite da citomegalovirus, infezioni da micobatteri generalizzate e/o focali e polmonite causata da *Pneumocystis jirovecii* (precedentemente noto come *Pneumocystis carinii*). È necessario valutare eventuali sintomi infiammatori e istituire un trattamento laddove necessario. Inoltre, negli studi clinici in cui sono stati co-somministrati darunavir e basse dosi di ritonavir, è stata osservata la riattivazione dell'herpes simplex e dell'herpes zoster.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Interazioni con altri medicinali

Farmaco-interazioni potenzialmente pericolose per la vita e fatali sono state riportate in pazienti trattati con colchicina e potenti inibitori del CYP3A e delle glicoproteine-P (P-gp) (vedi paragrafo 4.5).

REZOLSTA non deve essere utilizzato in associazione ad un altro antiretrovirale che richiede un potenziatore farmacocinetico poiché le raccomandazioni posologiche per queste combinazioni non sono state stabilite. REZOLSTA non deve essere utilizzato in concomitanza a prodotti contenenti ritonavir o a regimi contenenti ritonavir o cobicistat.

Al contrario di ritonavir, cobicistat non è un induttore di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1. In caso di passaggio da ritonavir a cobicistat come potenziatore farmacologico, occorre cautela nelle prime due settimane di trattamento con REZOLSTA, in particolare se le dosi di eventuali medicinali somministrati in concomitanza sono state titolate o aggiustate durante l'uso di ritonavir come potenziatore farmacologico.

Popolazione pediatrica

REZOLSTA non è raccomandato per l'uso nei pazienti pediatrici (dai 3 agli 11 anni di età). REZOLSTA non deve essere utilizzato nei pazienti pediatrici al di sotto dei 3 anni di età (vedere paragrafi 4.2 e 5.3).

REZOLSTA contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Poiché REZOLSTA contiene darunavir e cobicistat, le interazioni che sono state identificate con darunavir (in associazione con cobicistat o con basse dosi di ritonavir) o con cobicistat determinano le interazioni che possono verificarsi con REZOLSTA. Gli studi di interazione relativi a darunavir/cobicistat, darunavir/ritonavir e cobicistat sono stati condotti soltanto in soggetti adulti.

Medicinali che possono essere influenzati da darunavir/cobicistat

Darunavir è un inibitore di CYP3A, un debole inibitore di CYP2D6 e un inibitore di P-gp. Cobicistat è un potente inibitore non reattivo di CYP3A e un debole inibitore CYP2D6. Cobicistat inibisce i trasportatori della glicoproteina-P (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 e OATP1B3. Da parte di cobicistat non ci si attende un'inibizione di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19, né un'induzione di CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 o P-gp (MDR1).

La co-somministrazione di darunavir/cobicistat e medicinali metabolizzati principalmente da CYP3A o trasportati da P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 e OATP1B3 può determinare un aumento dell'esposizione sistemica a questi medicinali, che può aumentarne o prolungarne l'effetto terapeutico e le reazioni avverse (vedere paragrafo 4.3 o la tabella sotto).

REZOLSTA non deve essere associato con medicinali che siano altamente dipendenti dal CYP3A per la clearance e per i quali l'aumento di esposizione sistemica sia associato a eventi avversi gravi e/o pericolosi per la vita (indice terapeutico ristretto).

La co-somministrazione di REZOLSTA con medicinali che hanno metaboliti attivi formati dal CYP3A può provocare una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di tali metaboliti attivi, con conseguente potenziale perdita del loro effetto terapeutico. Queste interazioni sono di seguito descritte nella tabella delle interazioni.

Medicinali che influenzano l'esposizione a darunavir/cobicistat

Darunavir e cobicistat sono metabolizzati da CYP3A. Ci si aspetta che i medicinali che inducono l'attività del CYP3A aumentino la clearance di darunavir e cobicistat, determinando una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di darunavir e cobicistat (ad es. efavirenz, carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale, rifampicina, rifapentina, rifabutina, Erba di San Giovanni) (vedere paragrafo 4.3 e la tabella delle interazioni seguente).

La co-somministrazione di REZOLSTA con altri medicinali che inibiscono il CYP3A può diminuire la clearance di darunavir e cobicistat e può determinarne un aumento delle concentrazioni plasmatiche (ad es. azoli antifungini come il clotrimazolo). Queste interazioni sono descritte nella tabella delle interazioni seguente.

REZOLSTA non deve essere usato in concomitanza a farmaci o regimi contenenti ritonavir o cobicistat. REZOLSTA non deve essere usato in associazione con i singoli componenti di REZOLSTA (darunavir o cobicistat). REZOLSTA non deve essere usato in associazione con un altro antiretrovirale che richieda un potenziamento farmacologico poiché le raccomandazioni posologiche per tali associazioni non sono state stabilite.

Tabella delle interazioni

Le interazioni attese tra REZOLSTA e medicinali antiretrovirali e non antiretrovirali sono elencate nella tabella sottostante e si basano sulle interazioni identificate con darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat e con cobicistat.

Il profilo di interazione di darunavir dipende se viene usato come potenziatore farmacologico ritonavir o cobicistat, pertanto ci possono essere differenti raccomandazioni per l'uso di darunavir con concomitanti medicinali. Nella tabella seguente viene specificato quando le raccomandazioni per REZOLSTA differiscono da quelle per darunavir potenziato con basse dosi di ritonavir. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di PREZISTA per ulteriori informazioni.

La seguente lista di esempi di interazioni farmaco-farmaco non è esaustiva e quindi la scheda tecnica di ciascun farmaco che viene co-somministrato con REZOLSTA deve essere consultata per le informazioni relative alla via metabolica, ai meccanismi di interazione, ai rischi potenziali e alle azioni specifiche da intraprendere per quanto riguarda la co-somministrazione.

INTERAZIONI E RACCOMANDAZIONI SULLA DOSE IN ASSOCIAZIONE CON ALTRI MEDICINALI		
Esempi di medicinali per area terapeutica	Interazione	Raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione
ANTIRETROVIRALI HIV		
<i>Inibitore dell'attività di strand transfer dell'integrasi</i>		
Dolutegravir	In base a considerazioni teoriche non ci si aspetta che dolutegravir influenzi la farmacocinetica di REZOLSTA.	REZOLSTA e dolutegravir possono essere usati senza aggiustamenti di dose.
Raltegravir	Alcuni studi clinici suggeriscono che raltegravir può causare una modesta riduzione delle concentrazioni plasmatiche di darunavir.	Allo stato attuale l'effetto di raltegravir sulle concentrazioni plasmatiche di darunavir non appare clinicamente rilevante; REZOLSTA e raltegravir possono essere somministrati senza aggiustamento della dose.
<i>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa dell'HIV (NRTI)</i>		
Didanosina 400 mg una volta al giorno.	Interazione non attesa sulla base del meccanismo d'azione (considerazioni teoriche).	REZOLSTA e didanosina possono essere usati senza aggiustamento della dose. Quando didanosina è co-somministrata con REZOLSTA, didanosina deve essere somministrata a stomaco vuoto, 1 ora prima o 2 ore dopo REZOLSTA (che deve essere somministrato con il cibo).
Tenofovir disoproxil* *è stato effettuato uno studio con tenofovir disoproxil fumarato	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di tenofovir. (inibizione di glicoproteina-P)	REZOLSTA e tenofovir disoproxil possono essere usati senza aggiustamento della dose. Il monitoraggio della funzione renale può essere indicato quando REZOLSTA è dato in associazione con tenofovir disoproxil, particolarmente in pazienti con concomitanti disturbi sistemici o renali, o in pazienti che assumono agenti nefrotossici.

Emtricitabina/tenofovir alafenamide	Tenofovir alafenamide ↔ Tenofovir ↑	La dose raccomandata di emtricitabina/tenofovir alafenamide in cosomministrazione con REZOLSTA è di 200/10 mg una volta al giorno.
Abacavir Emtricitabina Lamivudina Stavudina Zidovudina	Basandosi sulle differenti vie di eliminazione degli altri NRTI (cioè emtricitabina, lamivudina, stavudina e zidovudina) escreti principalmente per via renale, e abacavir il cui metabolismo non è mediato dal CYP, non ci si aspettano interazioni tra questi medicinali e REZOLSTA.	REZOLSTA può essere somministrato con questi NRTI senza aggiustamenti della dose.
<i>Inibitori non nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa dell'HIV (NNRTI)</i>		
Efavirenz	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che efavirenz riduca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Induzione di CYP3A)	La co-somministrazione di REZOLSTA ed efavirenz non è raccomandata. Questa raccomandazione è differente per darunavir potenziato con ritonavir. Per ulteriori dettagli consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di darunavir.
Etravirina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che etravirina riduca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Induzione di CYP3A)	La co-somministrazione di REZOLSTA ed etravirina non è raccomandata. Questa raccomandazione è differente per darunavir potenziato con ritonavir. Per ulteriori dettagli consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di darunavir.
Nevirapina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che nevirapina riduca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat, (Induzione di CYP3A). Ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di nevirapina. (inibizione di CYP3A)	La co-somministrazione di REZOLSTA e nevirapina non è raccomandata. Questa raccomandazione è differente per darunavir potenziato con ritonavir. Per ulteriori dettagli consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di darunavir.
Rilpivirina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. (inibizione di CYP3A)	La co-somministrazione di REZOLSTA e rilpivirina può essere effettuata senza aggiustamenti di dose poiché l'aumento atteso delle concentrazioni di rilpivirina non è considerato clinicamente rilevante.

CCR5 ANTAGONISTI		
Maraviroc 150 mg due volte al giorno	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di maraviroc. (Inibizione di CYP3A)	La dose raccomandata di maraviroc in co-somministrazione con REZOLSTA è di 150 mg due volte al giorno. Per ulteriori dettagli consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di maraviroc.
ANTAGONISTA DEL RECETTORE α1-ADRENERGICO		
Alfuzosina	Sulla base di considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di alfuzosina. (inibizione del CYP3A)	La co-somministrazione di REZOLSTA con alfuzosina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
ANESTETICI		
Alfentanil	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di alfentanil.	L'uso concomitante con REZOLSTA può richiedere di abbassare la dose di alfentanil e richiede il monitoraggio per i rischi di depressione respiratoria prolungata o ritardata.
ANTIACIDI		
Alluminio/magnesio idrossido Calcio carbonato	Non ci si aspettano interazioni sul meccanismo in base a considerazioni teoriche.	REZOLSTA e antiacidi possono essere usati in concomitanza senza aggiustamento della dose.
ANTIANGINOSI/ANTIARITMICI		
Disopiramide Flecainide Lidocaina (sistemica) Mexiletina Propafenone	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antiaritmici. (inibizione di CYP3A e/o CYP2D6)	Per questi antiaritmici, quando co-somministrati con REZOLSTA è necessaria cautela ed è raccomandato il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche, se disponibile.
Amiodarone Bepidile Dronedarone Ivabradina Chinidina Ranolazina		La co-somministrazione di amiodarone, bepidile, dronedarone, ivabradina, chinidina o ranolazina e REZOLSTA è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Digossina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche della digossina. (inibizione di glicoproteina-P)	Si raccomanda di prescrivere la dose iniziale più bassa possibile di digossina ai pazienti che assumono REZOLSTA. La dose di digossina deve essere titolata attentamente per ottenere l'effetto clinico desiderato verificando lo stato clinico generale del soggetto.

ANTIBIOTICI		
Claritromicina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che claritromicina aumenti le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Inibizione di CYP3A) Le concentrazioni di claritromicina possono essere aumentate dalla co-somministrazione con REZOLSTA. (Inibizione di CYP3A)	È necessaria cautela quando claritromicina è associata con REZOLSTA. Per la dose raccomandata in pazienti con compromissione renale consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di claritromicina.
ANTICOAGULANTI/INIBITORI DELL'AGGREGAZIONE PIASTRINICA		
Apixaban Rivaroxaban	In base a considerazioni teoriche la co-somministrazione di REZOLSTA con questi anticoagulanti può aumentare le concentrazioni dell'anticoagulante. (Inibizione di CYP3A e/o glicoproteina-P)	L'uso di REZOLSTA con un anticoagulante orale diretto (DOAC) che è metabolizzato dal CYP3A4 e trasportato da P-gp non è raccomandato in quanto può portare ad un aumentato rischio di sanguinamento.
Dabigatran etexilato Edoxaban	dabigatran etexilato (150 mg): <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg dose singola:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C _{max} ↑ 164% <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C _{max} ↑ 99%	Sono richiesti il monitoraggio clinico e la riduzione della dose quando un DOAC trasportato da P-gp ma non metabolizzato da CYP3A4, incluso dabigatran etexilato ed edoxaban, è co-somministrato con REZOLSTA.
Ticagrelor	In base a considerazioni teoriche la co-somministrazione di REZOLSTA con ticagrelor può aumentare le concentrazioni di ticagrelor (inibizione di CYP3A e/o glicoproteina-P).	La co-somministrazione di REZOLSTA con ticagrelor è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Clopidogrel	Sulla base delle considerazioni teoriche ci si aspetta che la co-somministrazione di REZOLSTA e clopidogrel riduca la concentrazione plasmatica del metabolita attivo di clopidogrel, che può ridurre l'attività antiplastrinica di clopidogrel.	La co-somministrazione di REZOLSTA con clopidogrel non è raccomandata. È raccomandato l'uso di altri antiaggreganti piastrinici che non sono soggetti ad inibizione o induzione di CYP (ad es. prasugrel) (vedere paragrafo 4.3).
Warfarin	In base a considerazioni teoriche REZOLSTA può alterare le concentrazioni plasmatiche di warfarin.	Si raccomanda di monitorare l'indice di normalizzazione internazionale (INR) quando warfarin è co-somministrato con REZOLSTA.
ANTICONVULSIVANTI		
Carbamazepina Fenobarbitale Fenitoina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che questi anticonvulsivanti riducano le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Induzione di CYP3A).	La co-somministrazione di REZOLSTA con questi anticonvulsivanti è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Clonazepam	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni di clonazepam. (inibizione di CYP3A)	Quando REZOLSTA è co-somministrato con clonazepam si raccomanda il monitoraggio clinico.

ANTIDEPRESSIVI		
Prodotti erboristici Erba di San Giovanni	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che l'Erba di San Giovanni diminuisca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Induzione di CYP3A).	La co-somministrazione di Erba di San Giovanni con REZOLSTA è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Paroxetina Sertralina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antidepressivi. (Inibizione di CYP2D6 e/o CYP3A) Tuttavia, dati precedenti con darunavir potenziato con ritonavir hanno mostrato una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di questi antidepressivi (meccanismo non noto); questo può essere specifico per ritonavir.	Se questi antidepressivi devono essere somministrati con REZOLSTA, si raccomanda un monitoraggio clinico e se necessario un aggiustamento della dose di questi antidepressivi.
Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodone	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antidepressivi. (Inibizione di CYP2D6 e/o CYP3A)	
ANTIDIABETICI		
Metformina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di metformina. (inibizione di MATE1)	Si raccomandano un attento monitoraggio del paziente e un aggiustamento della dose di metformina nei pazienti che assumono REZOLSTA.
ANTIEMETICI		
Domperidone	Non studiata.	La co-somministrazione di domperidone con REZOLSTA è controindicata.
ANTIFUNGINI		
Clotrimazolo Fluconazolo Itraconazolo Isavuconazolo Posaconazolo	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antifungini, e le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat possono essere aumentate dagli antifungini. (Inibizione di CYP3A e/o P-gp)	È necessaria cautela nella somministrazione ed è raccomandato il controllo clinico. Quando è necessaria una co-somministrazione, la dose giornaliera di itraconazolo non deve superare 200 mg.
Voriconazolo	Le concentrazioni di voriconazolo possono aumentare o diminuire quando co-somministrato con REZOLSTA.	Voriconazolo non deve essere co-somministrato con REZOLSTA a meno che una valutazione del rapporto rischio/beneficio non giustifichi l'uso di voriconazolo.

ANTIGOTTA		
Colchicina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di colchicina. (inibizione di CYP3A e/o glicoproteina-P).	Se è necessario il trattamento con REZOLSTA si raccomanda una riduzione del dosaggio della colchicina o una interruzione del trattamento con la colchicina nei pazienti con normale funzione epatica o renale. La co-somministrazione di colchicina e REZOLSTA è controindicata nei pazienti con compromissione renale o epatica (vedere paragrafo 4.3).
ANTIMALARICI		
Artemetere/Lumefantrina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di lumefantrina. (Inibizione di CYP3A).	REZOLSTA e artemetere /lumefantrina possono essere usati senza aggiustamento della dose; tuttavia, a causa dell'aumento dell'esposizione di lumefantrina, l'associazione deve essere usata con cautela.
ANTIMICOBATTERICI		
Rifampicina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che rifampicina riduca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Induzione di CYP3A)	La co-somministrazione di rifampicina e REZOLSTA è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Rifabutina Rifapentina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che questi antimicobatterici riducano le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Induzione di CYP3A)	La co-somministrazione di REZOLSTA con rifabutina e rifapentina non è raccomandata. Se è necessaria, la dose raccomandata di rifabutina è 150 mg 3 volte la settimana a giorni fissi (ad esempio lunedì, mercoledì, venerdì). È necessario un monitoraggio più stretto in merito alle reazioni avverse associate a rifabutina, che includono neutropenia e uveite, a causa dell'atteso aumento dell'esposizione a rifabutina. Un'ulteriore riduzione della dose di rifabutina non è stata studiata. Si deve tenere a mente che una dose di 150 mg due volte alla settimana può non fornire un'esposizione ottimale a rifabutina, con conseguente rischio di resistenza a rifabutina e fallimento della terapia. Si devono prendere in considerazione le linee guida ufficiali per il trattamento appropriato della tubercolosi nei pazienti infetti da HIV. Questa raccomandazione è differente per darunavir potenziato con ritonavir. Per ulteriori dettagli consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di darunavir.

ANTINEOPLASTICI		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina</p> <p>Everolimus Irinotecano</p>	<p>In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antineoplastici. (Inibizione di CYP3A)</p>	<p>Le concentrazioni di questi medicinali possono aumentare in caso di co-somministrazione con REZOLSTA, con possibile aumento degli eventi avversi abitualmente associati a questi medicinali. La co-somministrazione di uno di questi antineoplastici con REZOLSTA deve essere fatta con cautela.</p> <p>L'impiego concomitante di everolimus o irinotecano e REZOLSTA non è raccomandato.</p>
ANTIPSICOTICI/NEUROLETTICI		
<p>Perfenazina Risperidone Tioridazina</p> <p>Lurasidone Pimozide Sertindolo Quetiapina</p>	<p>In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antipsicotici. (inibizione di CYP3A, CYP2D6 e/o P-gp)</p>	<p>Si raccomanda il monitoraggio clinico in caso di co-somministrazione di REZOLSTA con perfenazina, risperidone o tioridazina. Si consideri una riduzione della dose di questi antipsicotici in caso di co-somministrazione con REZOLSTA.</p> <p>La co-somministrazione di lurasidone, pimozide, quetiapina o sertindolo con REZOLSTA è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>
β-BLOCCANTI		
<p>Carvedilolo Metoprololo Timololo</p>	<p>In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi beta-bloccanti. (Inibizione di CYP3A)</p>	<p>Si raccomanda il monitoraggio clinico se REZOLSTA è co-somministrato con questi beta-bloccanti, e si deve considerare una riduzione della dose dei beta-bloccanti.</p>
CALCIO-ANTAGONISTI		
<p>Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamil</p>	<p>In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi calcio-antagonisti. (Inibizione di CYP3A e/o CYP2D6)</p>	<p>Quando questi medicinali sono co-somministrati con REZOLSTA si raccomanda monitoraggio clinico per l'effetto terapeutico e gli eventi avversi</p>

CORTICOSTEROIDI		
Corticosteroidi metabolizzati principalmente da CYP3A (compreso betametasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone).	In base a considerazioni teoriche si prevede che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi corticosteroidi. (Inibizione di CYP3A)	L'utilizzo concomitante di REZOLSTA e corticosteroidi (tutte le vie di somministrazione) metabolizzati da CYP3A può aumentare il rischio di sviluppare effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi, comprese la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica. La somministrazione in concomitanza a corticosteroidi metabolizzati da CYP3A è sconsigliata, a meno che i potenziali benefici per il paziente superino i rischi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi. Deve essere valutato l'impiego di corticosteroidi alternativi che sono meno dipendenti dal metabolismo del CYP3A, ad esempio beclometasone, in particolare per l'utilizzo a lungo termine.
Desametasone (sistemico)	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che desametasone (sistemico) riduca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Induzione di CYP3A)	Desametasone per via sistemica deve essere usato con cautela in concomitanza a REZOLSTA.
ANTAGONISTI DEI RECETTORI ENDOTELIALI		
Bosentan	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che bosentan riduca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Induzione di CYP3A) Ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di bosentan. (Inibizione di CYP3A)	La co-somministrazione di REZOLSTA e bosentan non è raccomandata.
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 REZOLSTA può aumentare l'esposizione a grazoprevir (inibizione di OATP1B e CYP3A).	L'uso concomitante di REZOLSTA e elbasvir/grazoprevir è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Sulla base di considerazioni teoriche, REZOLSTA potenziato può aumentare l'esposizione a glecaprevir e pibrentasvir. (Inibizione di P-gp, BCRP and/or OATP1B1/3)	Non è raccomandata la co-somministrazione di REZOLSTA potenziato e glecaprevir/pibrentasvir.

INIBITORI DELL’HMG CO-A REDUTTASI		
<p>Atorvastatina Fluvastatina Pitavastatina Pravastatina Rosuvastatina</p> <p>Lovastatina Simvastatina</p>	<p>Atorvastatina (10 mg una volta al giorno): atorvastatina AUC ↑ 290% atorvastatina C_{max} ↑ 319% atorvastatina C_{min} ND</p> <p>Rosuvastatina (10 mg una volta al giorno): rosuvastatina AUC ↑ 93% rosuvastatina C_{max} ↑ 277% rosuvastatina C_{min} ND</p> <p>In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, lovastatina e simvastatina. (Inibizione e/o trasporto di CYP3A)</p>	<p>L’impiego concomitante di un inibitore dell’HMG Co-A reductasi e REZOLSTA può aumentare le concentrazioni plasmatiche dell’agente ipolipemizzante, che può causare effetti avversi come una miopatia.</p> <p>Quando la somministrazione di inibitori dell’HMG-CoA reductasi e REZOLSTA è necessaria, si raccomanda di iniziare con la dose più bassa e titolare poi la dose fino all’effetto terapeutico desiderato controllando contemporaneamente la sicurezza.</p> <p>La co-somministrazione di REZOLSTA con lovastatina e simvastatina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>
ALTRI AGENTI CHE MODIFICANO I LIPIDI		
Lomitapide	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti l’esposizione a lomitapide quando co-somministrato. (inibizione di CYP3A)	La co-somministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3)
ANTAGONISTI DEL RECETTORE H₂		
Cimetidina Famotidina Nizatidina Ranitidina	In base a considerazioni teoriche non ci si aspettano interazioni.	REZOLSTA può essere co-somministrato con antagonisti del recettore H ₂ senza aggiustamenti della dose.
IMMUNOSOPPRESSORI		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus Everolimus	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi immunosoppressori. (Inibizione di CYP3A)	È necessario il monitoraggio terapeutico degli agenti immunosoppressori quando vengono co-somministrati. L’uso concomitante di everolimus e REZOLSTA non è raccomandato.
BETA AGONISTI PER USO INALATORIO		
Salmeterolo	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di salmeterolo. (Inibizione di CYP3A)	L’uso concomitante di salmeterolo e REZOLSTA non è raccomandato. L’associazione può causare un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari da salmeterolo, comprendenti allungamento del QT, palpitazioni e tachicardia sinusale.

ANALGESICI NARCOTICI/TRATTAMENTO DELLA DIPENDENZA DA OPIACEI		
Buprenorfina/naloxone	In base a considerazioni teoriche REZOLSTA può aumentare le concentrazioni plasmatiche di buprenorfina e/o norbuprenorfina.	Possono non essere necessari aggiustamenti del dosaggio per la buprenorfina quando co-somministrata con REZOLSTA, ma è raccomandato un attento monitoraggio clinico per segni di tossicità da oppiacei.
Metadone	In base a considerazioni teoriche REZOLSTA può aumentare le concentrazioni plasmatiche di metadone. Con darunavir potenziato con ritonavir, è stato osservata una piccola diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di metadone. Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di darunavir per ulteriori informazioni.	Nessun aggiustamento della dose sembra necessario quando si inizia la co-somministrazione con REZOLSTA. È raccomandato il monitoraggio clinico, dato che la terapia di mantenimento può necessitare di un aggiustamento in alcuni pazienti.
Fentanil Ossicodone Tramadolo	In base a considerazioni teoriche REZOLSTA può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questi analgesici. (Inibizione di CYP2D6 e/o CYP3A).	Quando REZOLSTA è co-somministrato con questi analgesici è raccomandato il monitoraggio clinico.
CONTRACCETTIVI A BASE DI ESTROGENI		
Drospirenone (3 mg una volta al giorno)	drospirenone AUC ↑ 58% drospirenone C _{max} ↑ 15% drospirenone C _{min} ND	Si raccomandano misure contraccettive alternative o aggiuntive quando i contraccettivi a base di estrogeni vengono co-somministrati con REZOLSTA. Le pazienti che usano gli estrogeni come terapia ormonale sostitutiva devono essere monitorate clinicamente per segni di carenza di estrogeni. Quando REZOLSTA viene co-somministrato con un prodotto contenente drospirenone, si raccomanda il monitoraggio clinico a causa di una possibile iperkaliemia.
Etinilestradiolo (0,02 mg una volta al giorno)	etinilestradiolo AUC ↓ 30% etinilestradiolo C _{max} ↓ 14% etinilestradiolo C _{min} ND	
Noretindrone	In base a considerazioni teoriche REZOLSTA può alterare le concentrazioni plasmatiche di noretindrone. (Inibizione di CYP3A, induzione di UGT/SULT)	
ANTAGONISTI OPIOIDI		
Naloxegol	Non studiata.	La co-somministrazione di REZOLSTA e naloxegol è controindicata.

INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI DI TIPO 5 (PDE-5)		
<p>Per il trattamento della disfunzione erettile</p> <p>Sildenafil Tadalafil Vardenafil</p> <p>Avanafil</p>	<p>In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi inibitori della PDE-5. (Inibizione di CYP3A)</p>	<p>L'uso concomitante di inibitori della PDE-5, per il trattamento della disfunzione erettile, con REZOLSTA deve essere gestito con cautela. Se l'uso concomitante di REZOLSTA con sildenafil, vardenafil o tadalafil è indicato, si raccomanda di utilizzare sildenafil in singola dose non eccedente i 25 mg in 48 ore, vardenafil in dose singola non eccedente i 2,5 mg in 72 ore o tadalafil in dose singola non eccedente i 10 mg in 72 ore.</p> <p>La combinazione di avanafil e REZOLSTA è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p>Per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare</p> <p>Sildenafil Tadalafil</p>	<p>In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi inibitori della PDE-5. (Inibizione di CYP3A)</p>	<p>Non è stata stabilita una dose sicura ed efficace di sildenafil per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare co-somministrato con REZOLSTA. Esiste un aumento potenziale degli eventi avversi associati a sildenafil (inclusi disturbi visivi, ipotensione, erezione prolungata e sincope). Quindi la co-somministrazione di REZOLSTA con sildenafil quando usato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare, è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>La co-somministrazione di tadalafil per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare con REZOLSTA non è raccomandata.</p>
INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA		
<p>Dexlansoprazolo Esomeprazolo Lansoprazolo Omeprazolo Pantoprazolo Rabeprazolo</p>	<p>In base a considerazioni teoriche non ci si aspettano interazioni meccanicistiche.</p>	<p>REZOLSTA può essere co-somministrato con inibitori della pompa protonica senza aggiustamenti di dose.</p>

Allattamento

Non è noto se darunavir o cobicistat siano escreti nel latte materno. Gli studi condotti sui ratti hanno dimostrato che darunavir è escreto nel latte e ad alti livelli (1.000 mg/kg/giorno) è risultato tossico per la prole. Studi in animali hanno dimostrato che cobicistat è escreto nel latte. A causa di potenziali reazioni avverse nei lattanti, è necessario informare le donne di non allattare al seno se stanno assumendo REZOLSTA.

Al fine di evitare la trasmissione dell'HIV al lattante, si raccomanda che le donne con infezione da HIV si astengano dall'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di darunavir o cobicistat sulla fertilità negli esseri umani. Negli animali non sono stati osservati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Sulla base degli studi negli animali non ci si aspettano effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità con REZOLSTA.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

REZOLSTA può avere una marginale influenza sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Sono stati riportati casi di capogiri in alcuni pazienti, durante il trattamento con regimi contenenti darunavir somministrato con cobicistat e ed è quindi necessario tenerne conto quando si valuta la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di REZOLSTA è basato sui dati degli studi clinici disponibili di darunavir potenziato con cobicistat o ritonavir, di cobicistat e sui dati post-marketing di darunavir/ritonavir.

Poiché REZOLSTA contiene darunavir e cobicistat, si possono aspettare le reazioni avverse associate a ciascuno dei singoli componenti.

Le più frequenti reazioni avverse riportate nei dati aggregati dello studio di Fase III GS-US-216-0130 e del braccio REZOLSTA dello studio di Fase III TMC114FD2HTX3001 erano diarrea (23%), nausea (17%), eruzione cutanea (13%) e cefalea (10%). Le reazioni avverse gravi sono state diabete mellito, ipersensibilità a farmaci, sindrome infiammatoria da immunoricostruzione, eruzione cutanea, sindrome di Stevens-Johnson e vomito. Tutte queste ADR gravi si sono verificate in un soggetto (0,1%) ad eccezione dell'eruzione cutanea che si è verificata in 4 soggetti (0,6%).

Le reazioni avverse più frequentemente riportate durante il programma di sviluppo clinico di darunavir/ritonavir come segnalazioni spontanee sono diarrea, nausea, eruzione cutanea, cefalea e vomito. Le reazioni gravi più frequenti sono insufficienza renale acuta, infarto del miocardio, sindrome infiammatoria da immunoricostruzione, trombocitopenia, osteonecrosi, diarrea, epatite e piresia.

Nell'analisi alla settimana 96, il profilo di sicurezza di darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno in soggetti naïve al trattamento è stato simile a quello evidenziato per darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno nei soggetti con precedente esperienza di trattamento, con l'eccezione della nausea che è stata osservata più frequentemente nei soggetti naïve al trattamento. Questa differenza è stata causata da nausea di intensità lieve.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC) e secondo la categoria di frequenza. All'interno di ogni categoria di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000 < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Reazioni avverse riportate con darunavir/cobicistat in pazienti adulti

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA Categoria di frequenza	Reazione avversa
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Comune	ipersensibilità a farmaci
Non comune	sindrome infiammatoria da immunoricostruzione
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
Comune	anoressia, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia
Non comune	diabete mellito, dislipidemia, iperglicemia, iperlipidemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Comune	sogni anormali
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Molto comune	cefalea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto comune	diarrea, nausea
Comune	vomito, dolore addominale, distensione dell'addome, dispepsia, flatulenza
Non comune	pancreatite acuta, enzimi pancreatici aumentati
<i>Patologie epatobiliari</i>	
Comune	enzimi epatici aumentati
Non comune	epatite*, epatite citolitica*
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Molto comune	eruzione cutanea (incluso eruzione cutanea maculare, maculo-papulare, papulare, eritematosa, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea generalizzata e dermatite allergica)
Comune	prurito
Non comune	sindrome di Stevens-Johnson [#] , angioedema, orticaria
Raro	reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici*
Non nota	necrolisi epidermica tossica*, pustolosi esantematica acuta generalizzata*

<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Comune	mialgia
Non comune	osteonecrosi*
<i>Patologie renali ed urinarie</i>	
Raro	nefropatia da cristalli*§
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
Non comune	ginecomastia*
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comune	stanchezza, astenia
<i>Esami diagnostici</i>	
Comune	creatinina ematica aumentata

* Queste reazioni avverse al farmaco non sono state riportate negli studi clinici con darunavir/cobicistat ma sono state segnalate durante il trattamento con darunavir/ritonavir e ci si aspetta si verifichino anche con darunavir/cobicistat.

Tenendo conto anche dei dati dello studio clinico di DRV/COBI/emtricitabina/tenofovir alafenamide, la sindrome di Stevens-Johnson si è verificata raramente (in 1 soggetto su 2.551) in linea con il programma di studio clinico DRV/rtv (vedere Reazioni cutanee gravi al paragrafo 4.4).

§ Reazione avversa identificata nel contesto post-marketing. Secondo le linee guida relative al Riassunto delle caratteristiche del prodotto (Revisione 2, settembre 2009), la frequenza di questa reazione avversa nel contesto post-marketing è stata determinata utilizzando la "Regola del 3".

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Rash

Negli studi clinici con darunavir/ritonavir e darunavir/cobicistat il rash è stato per lo più lieve o moderato, spesso sviluppatosi durante le prime quattro settimane di trattamento e si è risolto pur continuando la terapia (vedere paragrafo 4.4). I dati aggregati di uno studio a singolo braccio che ha esaminato darunavir 800 mg una volta al giorno in associazione a cobicistat 150 mg una volta al giorno e altri antiretrovirali e di un braccio di uno studio nel quale sono stati somministrati REZOLSTA 800/150 mg una volta al giorno e altri antiretrovirali, hanno mostrato che l'1,9% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa del rash.

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Anomalie dell'apparato muscoloscheletrico

Aumento di CPK (creatinfosfochinasi), mialgia, miosite e raramente rabdomiolisi sono stati riportati con l'impiego degli inibitori della proteasi dell'HIV, in particolare in associazione ai NRTI.

Sono stati riferiti casi di osteonecrosi, particolarmente in pazienti con fattori di rischio noti, avanzato stadio di HIV o esposizione a lungo termine alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). La frequenza di questi casi non è nota (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione

Nei pazienti con infezione da HIV e grave immunodeficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale associata (CART), è possibile che insorga una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residue. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Emorragia in pazienti emofiliaci

Sono stati segnalati casi di emorragia spontanea in pazienti emofiliaci trattati con gli inibitori della proteasi di HIV (vedere paragrafo 4.4).

Diminuzione della clearance stimata della creatinina

È stato dimostrato che cobicistat riduce la clearance stimata della creatinina a causa dell'inibizione della secrezione tubulare della creatinina. L'aumento della creatinina sierica dal basale dovuto all'effetto inibitorio di cobicistat non supera generalmente gli 0,4 mg/dL.

L'effetto di cobicistat sulla creatinina sierica è stato esaminato in uno studio di Fase I in soggetti con funzionalità renale normale (eGFR \geq 80 mL/min, n = 12) e soggetti con compromissione renale da lieve a moderata (eGFR:50-79 mL/min, n = 18). Una variazione dal basale della velocità di filtrazione glomerulare stimata, calcolata con il metodo di Cockcroft-Gault (eGFR_{CG}) è stata osservata entro 7 giorni dall'inizio del trattamento con cobicistat 150 mg nei soggetti con funzione renale normale ($-9,9 \pm 13,1$ mL/min) e compromissione renale lieve-moderata ($-11,9 \pm 7,0$ mL/min). Queste riduzioni di eGFR_{CG} sono state reversibili dopo l'interruzione di cobicistat e non hanno colpito l'effettiva velocità di filtrazione glomerulare, determinata mediante test della clearance plasmatica dello ioexolo.

Nello studio di Fase III a singolo braccio (GS-US-216-0130), alla settimana 2 è stata notata una riduzione di eGFR_{CG}, che è rimasta stabile fino alla settimana 48. La variazione media di eGFR_{CG} dal basale era $-9,6$ mL/min alla settimana 2, e $-9,6$ mL/min alla settimana 48. Nel braccio REZOLSTA dello studio di Fase 3 TMC114FD2HTX3001, la variazione media di eGFR_{CG} dal basale era $-11,1$ mL/min alla settimana 48 e la variazione media di eGFR_{cistatina C} dal basale era $+2,9$ mL/min/1,73 m² alla settimana 48.

Per maggiori informazioni consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat.

Popolazione pediatrica

Lo studio clinico GS-US-216-0128 (soggetti precedentemente trattati, virologicamente soppressi, N = 7) ha consentito di valutare la sicurezza di darunavir e cobicistat, componenti di REZOLSTA, in adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni, con peso pari o superiore a 40 kg. Le analisi di sicurezza di questo studio su soggetti adolescenti non hanno identificato nuovi problemi di sicurezza rispetto al profilo di sicurezza noto di darunavir e cobicistat in soggetti adulti.

Altre popolazioni particolari

Pazienti affetti da coinfezione con il virus dell'epatite B e/o dell'epatite C

Le informazioni disponibili sull'impiego di REZOLSTA in pazienti coinfetti da epatite B e/o C sono limitate. Fra i 1.968 pazienti precedentemente trattati, che hanno ricevuto darunavir in associazione a ritonavir 600/100 mg due volte al giorno, 236 pazienti erano coinfetti da epatite B o C. I pazienti coinfetti avevano maggiore probabilità di presentare aumentati livelli di transaminasi epatiche al basale e incrementi farmaco-correlati più elevati di quelli dei pazienti senza epatite virale cronica (vedere paragrafo 4.4.).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.**

4.9 Sovradosaggio

I casi di sovradosaggio acuto nell'uomo con REZOLSTA o darunavir in associazione a cobicistat sono limitati. Sono state somministrate a volontari sani dosi singole fino a 3.200 mg di solo darunavir come soluzione orale e fino a 1.600 mg della formulazione in compresse di darunavir in associazione a ritonavir, senza che si verificassero eventi avversi sintomatici.

Non esiste alcun antidoto specifico per il sovradosaggio da REZOLSTA. Il trattamento del sovradosaggio da REZOLSTA consiste nell'attuazione delle misure generali di supporto, compresi il

monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione della condizione clinica del paziente. Poiché darunavir e cobicistat sono fortemente legati alle proteine, è improbabile che la dialisi sia utile per l'eliminazione significativa dei principi attivi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico, antivirali per il trattamento dell'infezione da HIV, codice ATC dell'associazione: J05AR14

Meccanismo d'azione

Darunavir è un inibitore della dimerizzazione e dell'attività catalitica della proteasi dell'HIV-1 (K_D $4,5 \times 10^{-12}M$). Inibisce selettivamente il clivaggio delle poliproteine Gag-Pol codificate dall'HIV nelle cellule infettate dal virus, prevenendo in questo modo la formazione di particelle virali mature infettive.

Cobicistat è un inibitore selettivo non reattivo dei citocromi P450 della sottofamiglia CYP3A. L'inibizione del metabolismo mediato da CYP3A da parte di cobicistat aumenta l'esposizione sistemica dei substrati CYP3A, come darunavir, la cui biodisponibilità orale è limitata e l'emivita è breve a causa del metabolismo CYP3A-dipendente.

Attività antivirale *in vitro*

Darunavir evidenzia un'attività contro i ceppi di laboratorio e gli isolati clinici di HIV-1 e i ceppi di laboratorio di HIV-2 nelle linee cellulari T con infezione acuta, nelle cellule mononucleate umane periferiche e nei monociti/macrofagi umani con valori medi di EC_{50} che variano da 1,2 a 8,5 nM (da 0,7 a 5,0 ng/mL). Darunavir dimostra di possedere un'attività antivirale *in vitro* contro un ampio spettro di isolati primari di HIV-1 gruppo M (A, B, C, D, E, F, G) e gruppo O con valori di EC_{50} che variano da $< 0,1$ a 4,3 nM.

Questi valori di EC_{50} sono ben al di sotto del 50% del *range* di concentrazione della tossicità cellulare che va da 87 μM a $> 100 \mu M$.

Cobicistat non ha attività antivirale rilevabile nei confronti di HIV-1 e non antagonizza l'effetto antivirale di darunavir.

Resistenza

La selezione *in vitro* dei virus resistenti a darunavir derivanti dal ceppo di riferimento HIV-1 è risultata protratta nel tempo (> 3 anni). I virus selezionati non sono stati in grado di crescere in presenza di concentrazioni di darunavir superiori a 400 nM. I virus selezionati in queste condizioni che mostravano un calo della sensibilità a darunavir (range: 23-50 volte) ospitavano da 2 a 4 sostituzioni di aminoacidi nel gene della proteasi. Il calo della sensibilità a darunavir dei virus emergenti dall'esperimento di selezione non ha potuto essere spiegato dall'emergenza di queste mutazioni della proteasi.

Il profilo di resistenza di REZOLSTA è guidato da darunavir. Cobicistat non seleziona alcuna mutazione di HIV associata a resistenza, data la sua mancanza di attività antivirale. Il profilo di resistenza di REZOLSTA è supportato da due studi clinici di Fase III condotti con darunavir/ritonavir in pazienti naïve al trattamento (ARTEMIS) e pazienti precedentemente trattati (ODIN) e dall'analisi dei dati alla settimana 48 dello studio GS-US-216-0130 in pazienti naïve al trattamento e precedentemente trattati.

Bassi tassi di sviluppo di virus HIV-1 resistenti sono stati osservati in pazienti naïve alla ART trattati per la prima volta con REZOLSTA o darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno in

associazione con altre ART, e in pazienti precedentemente trattati con ART senza RAM a darunavir che ricevevano REZOLSTA o darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno in combinazione con altre ART. La tabella che segue mostra lo sviluppo di mutazioni della proteasi HIV-1 e perdita di sensibilità ai PI di HIV in caso di fallimento virologico all'endpoint negli studi GS-US-216-0130, ARTEMIS e ODIN.

	GS-US-216-0130 ^a		ARTEMIS ^b	ODIN ^b	
	Pazienti naïve darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno N = 295	Paz. precedentemente trattati darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno N = 18	Pazienti naïve darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno N = 343	Paz. precedentemente trattati darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno N = 294	Paz. precedentemente trattati darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno N = 296
Numero di soggetti con fallimento virologico e dati genotipici con sviluppo di mutazioni ^c all'endpoint, n/N					
Mutazioni primarie (maggiori) ai PI	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
PI RAM	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Numero di soggetti con fallimento virologico e dati fenotipici con perdita di sensibilità agli inibitori della proteasi all'endpoint rispetto al basale ^d , n/N					
HIV PI					
darunavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/41
amprenavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
atazanavir	0/8	0/7	0/39	2/56	0/40
indinavir	0/8	0/7	0/39	2/57	0/40
lopinavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
saquinavir	0/8	0/7	0/39	0/56	0/40
tipranavir	0/8	0/7	0/39	0/58	0/41

^a Fallimenti virologici selezionati per il test di resistenza erano definiti come: mai soppresso: riduzione di HIV-1 RNA < 1 log₁₀ dal basale ≥ 50 copie/mL alla Settimana 8, confermata dalla visita successiva; *rebound*: HIV-1 RNA < 50 copie/mL seguito da HIV-1 RNA ≥ 400 copie/mL confermato o aumento di HIV-1 RNA > 1 log₁₀ dal nadir confermato; interruzione con HIV-1 RNA ≥ 400 copie/mL all'ultima visita

^b Fallimenti virologici basati su algoritmo TLOVR non censorizzato per VF (HIV-1 RNA > 50 copie/mL)

^c Liste IAS-USA

^d Nello studio GS-US-216-0130 il fenotipo al basale non era disponibile

Resistenza crociata

Nei fallimenti virologici dello studio GS-US-216-0130 non è stata osservata resistenza crociata con altri inibitori delle proteasi dell'HIV. Vedere la tabella soprastante per le informazioni su ARTEMIS e ODIN.

Risultati clinici

L'effetto antiretrovirale di REZOLSTA è dovuto alla componente darunavir. L'attività di cobicistat come potenziatore farmacocinetico di darunavir è stata dimostrata in studi farmacocinetici, nei quali l'esposizione di darunavir 800 mg potenziato con cobicistat 150 mg era coerente con quella osservata per darunavir potenziato con ritonavir 100 mg. Darunavir come componente di REZOLSTA è bioequivalente a darunavir 800 mg una volta al giorno in associazione con cobicistat 150 mg una volta al giorno co-somministrati come singoli medicinali (vedere paragrafo 5.2).

L'evidenza dell'efficacia di REZOLSTA una volta al giorno è basata sull'analisi dei dati a 48 settimane dello studio GS-US-216-0130 in pazienti naïve alla ART e precedentemente trattati con ART, dello studio TMC114FD2HTX3001 in pazienti naïve alla ART e dei due studi di Fase III, ARTEMIS e ODIN, condotti con darunavir/ritonavir 800/100 mg q.d. rispettivamente in pazienti naïve e precedentemente trattati.

Descrizione degli studi clinici di REZOLSTA negli adulti

Efficacia di darunavir 800 mg una volta al giorno co-somministrato con 150 mg di cobicistat una volta al giorno in pazienti naïve alla ART e pazienti precedentemente trattati con ART

GS-US-216-0130 è uno studio di Fase III, in aperto, a singolo braccio che ha valutato la farmacocinetica, la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di darunavir con cobicistat in 313 pazienti adulti con infezione da HIV-1 (295 naïve e 18 precedentemente trattati). Questi pazienti hanno ricevuto darunavir 800 mg una volta al giorno in combinazione con cobicistat 150 mg una volta al giorno con un regime di base scelto dallo sperimentatore (OBR) e formato da 2 NRTI attivi.

Erano eleggibili per questo studio pazienti con infezione da HIV-1 che non presentavano RAM per darunavir al test di resistenza genotipica allo screening, e avevano HIV-1 RNA ≥ 1000 copie/mL. La tabella sottostante riporta i dati di efficacia delle analisi a 48 settimane dello studio GS-US-216-0130:

Outcome alla Settimana 48	GS-US-216-0130		
	Pazienti naïve darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno + OBR N = 295	Pazienti pretrattati darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno + OBR N = 18	Tutti i pazienti darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno + OBR N = 313
HIV-1 RNA < 50 copie/mL ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Variazione media di HIV-1 RNA log dal basale (log ₁₀ copie/mL)	-3,01	-2,39	-2,97
Variazione media della conta di cellule CD4+ dal basale ^b	+174	+102	+170

^a Imputazioni secondo l'algoritmo TLOVR

^b Imputazioni Last Observation Carried Forward

Efficacia di darunavir/cobicistat in combinazione a dose fissa 800/150 mg una volta al giorno in pazienti naïve alla ART

TMC114FD2HTX3001 è uno studio randomizzato, con controllo attivo, in doppio cieco, di Fase 3 per valutare l'efficacia e la sicurezza di darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide rispetto alla combinazione a dose fissa di darunavir/cobicistat + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato. Nel braccio di trattamento con darunavir/cobicistat in combinazione a dose fissa, sono stati trattati 363 pazienti con infezione da HIV-1, adulti, naïve al trattamento.

Erano eleggibili per questo studio pazienti con infezione da HIV-1 che avevano livelli plasmatici di HIV-1 RNA ≥ 1.000 copie/mL. La tabella sottostante riporta i dati di efficacia a 48 settimane del braccio darunavir/cobicistat dello studio TMC114FD2HTX3001:

Outcomes alla Settimana 48	TMC114FD2HTX3001 (braccio darunavir/cobicistat)
	Pazienti naïve al trattamento darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato N = 363
HIV-1 RNA < 50 copie/mL ^a	321 (88,4%)
Fallimento virologico ^a	12 (3,3%)
Nessun dato virologico nella finestra di 48 settimane ^a	30 (8,3%)
Variazione media della conta di cellule CD4+ dal basale ^b	+173,8

^a Imputazioni secondo l'algoritmo Snapshot.

^b Il non-completamento è imputato come fallimento: i pazienti che hanno sospeso il trattamento prematuramente sono stati imputati come variazione uguale a 0

Descrizione degli studi clinici di darunavir/ritonavir negli adulti

Efficacia di darunavir 800 mg una volta al giorno co-somministrato con 100 mg di ritonavir una volta al giorno in pazienti naïve alla ART

La prova di efficacia di darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno si basa sull'analisi dei dati a 192 settimane dello studio ARTEMIS, randomizzato, controllato, in aperto, di Fase III, in pazienti infetti con HIV-1 naïve al trattamento antiretrovirale, che confronta darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno con lopinavir/ritonavir 800/200 mg al giorno (somministrato due volte al giorno o una volta al giorno). In entrambi i bracci si è utilizzato un regime di base fisso consistente in tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una volta al giorno ed emtricitabina 200 mg una volta al giorno.

La tabella riportata sotto mostra i dati di efficacia dell'analisi a 48 e a 96 settimane dello studio ARTEMIS:

ARTEMIS						
Outcome	Settimana 48 ^a			Settimana 96 ^b		
	darunavir/ ritonavir 800/100 mg una volta al giorno N = 343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg al giorno N = 346	Differenza tra i trattament i (IC 95%)	darunavir/ ritonavir 800/100 mg una volta al giorno N = 343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg al giorno N = 346	Differenza tra i trattamenti (IC 95%)
HIV-1 RNA < 50 copie/mL ^c Tutti i pazienti	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^d
Con HIV RNA < 100.000 al basale	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
Con HIV RNA ≥ 100.000 al basale	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
Con conta di cellule CD4+ < 200 al basale	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
Con conta di cellule CD4+ ≥ 200 al basale	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d
Variazione dal basale della conta mediana di cellule CD4+ (x 10 ⁶ /L) ^e	+137	+141		+171	+188	

^a Dati basati sull'analisi alla settimana 48

^b Dati basati sull'analisi alla settimana 96

^c Imputazioni secondo algoritmo TLOVR

^d Basato sull'approssimazione normale della differenza nella % di risposta

^e Imputazione: non-completati uguale fallimento: pazienti che hanno sospeso il trattamento prematuramente sono stati imputati come variazione uguale a 0

La non inferiorità della risposta virologica del trattamento darunavir/ritonavir, definita come percentuale di pazienti con livelli plasmatici di HIV RNA < 50 copie/mL, è stata dimostrata (con il margine di non inferiorità predefinito del 12%) sia nella popolazione Intent-To-Treat (ITT) che nella On Protocol (OP) alla settimana 48. Tali risultati sono stati confermati dall'analisi dei dati alla settimana 96 di trattamento nello studio ARTEMIS. Questi risultati sono stati mantenuti fino a 192 settimane di trattamento nello studio ARTEMIS.

Efficacia di darunavir 800 mg una volta al giorno co-somministrato con 100 mg di ritonavir una volta al giorno in pazienti precedentemente trattati con ART

ODIN è uno studio di Fase III, randomizzato, in aperto che ha confrontato darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno con darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno in pazienti precedentemente trattati con ART infetti da HIV-1, con test di resistenza genotipica allo screening che non presentava RAM per darunavir (cioè V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) e con HIV-1 RNA >1.000 copie/mL allo screening. L'analisi di efficacia si basa su 48 settimane di trattamento (vedere tabella sotto). Entrambi i bracci hanno utilizzato un regime di base ottimizzato (OBR) con ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Outcome	Settimana 48		
	darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno + OBR N = 294	darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno + OBR N = 296	Differenza tra i trattamenti (IC 95%)
HIV-1 RNA < 50 copie/mL ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Con HIV-1 RNA al basale (copie/mL)			
< 100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100.000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Con conta di cellule CD4+ al basale (x 10 ⁶ /L)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Con sottotipo HIV-1			
Tipo B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tipo AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tipo C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Altro ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Variazione media della conta di cellule CD4+ dal basale (x 10 ⁶ /L) ^e	+108	+112	-5 ^d (-25; 16)

^a Imputazioni secondo algoritmo TLOVR

^b Basati su una approssimazione normale della differenza di risposta in % di risposta

^c Sottotipi A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, e CRF06_CPX

^d Differenza delle medie

^e Imputazioni Last Observation Carried Forward

A 48 settimane, la risposta virologica al trattamento con darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno, definita come la percentuale di pazienti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 50 copie/mL, è stata dimostrata essere non inferiore (con margine di non inferiorità predefinito al 12%) a darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno per entrambe le popolazioni ITT e OP.

REZOLSTA non deve essere somministrato a pazienti con una o più mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV RAM) o con HIV-1 RNA ≥ 100.000 copie/mL e conta delle cellule CD4+ < 100 x 10⁶ cellule/L (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Dati limitati sono disponibili nei pazienti con sottotipi di HIV-1 diversi dal B.

Popolazione pediatrica

L'uso di REZOLSTA in pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni e con peso pari o superiore a 40 kg è supportato dagli studi condotti negli adulti e dallo studio GS-US-216-0128, che ha valutato i componenti di REZOLSTA in adolescenti con infezione da HIV-1. Per ulteriori informazioni di supporto, consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto di darunavir e cobicistat.

Lo studio in aperto, di fase II/III GS-US-216-0128 ha valutato l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica di darunavir 800 mg e cobicistat 150 mg (somministrati come compresse separate) e almeno 2 NRTI in 7 adolescenti con infezione da HIV-1 precedentemente trattati, virologicamente soppressi (vedere paragrafo 5.2). I pazienti erano in terapia con un regime antiretrovirale stabile (da almeno 3 mesi), costituito da darunavir co-somministrato con ritonavir, associato a 2 NRTI. I pazienti sono passati da ritonavir a cobicistat 150 mg una volta al giorno e hanno proseguito l'assunzione di darunavir (N = 7) e 2 NRTI.

Outcome virologico alla Settimana 48 in adolescenti precedentemente trattati con ART, virologicamente soppressi	
GS-US-216-0128	
Outcome alla Settimana 48	Darunavir/Cobicistat + almeno 2 NRTI (N = 7)
< 50 copie/mL di HIV-1 RNA secondo l'approccio Snapshot dell'FDA	85,7% (6)
Variazione mediana nella percentuale di CD4+ rispetto al basale ^a	-6,1%
Variazione mediana nella conta delle cellule CD4+ rispetto al basale ^a	-342 cellule/mm ³

^a No imputazioni (dati osservati)

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con REZOLSTA in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'infezione da HIV-1.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In uno studio sulla biodisponibilità, l'esposizione a darunavir si è dimostrata simile tra REZOLSTA e darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno allo stato stazionario e a stomaco pieno in soggetti sani.

La bioequivalenza tra REZOLSTA e darunavir/cobicistat 800/150 mg co-somministrati come agenti singoli è stata stabilita sia in condizione di digiuno che a stomaco pieno in soggetti sani.

Assorbimento

Darunavir

La biodisponibilità assoluta di una singola dose orale di 600 mg del solo darunavir è di circa 37%.

Darunavir è stato rapidamente assorbito dopo la somministrazione orale di REZOLSTA in volontari sani. La concentrazione plasmatica massima di darunavir in presenza di cobicistat è generalmente raggiunta entro 3-4,5 ore. Dopo somministrazione orale di REZOLSTA in volontari sani, le massime concentrazioni plasmatiche di cobicistat sono state osservate 2-5 ore post-dose.

Quando somministrato con il cibo, l'esposizione relativa di darunavir è 1,7 volte maggiore rispetto all'assunzione senza cibo. Pertanto, le compresse di REZOLSTA devono essere assunte con il cibo. Il tipo di cibo non influenza l'esposizione a REZOLSTA.

Distribuzione

Darunavir

Darunavir è legato per circa il 95% alle proteine plasmatiche. Darunavir si lega principalmente all' α 1-glicoproteina acida plasmatica.

Dopo somministrazione per via endovenosa, il volume di distribuzione del solo darunavir era di $88,1 \pm 59,0$ L (mediana \pm DS), salita a $131 \pm 49,9$ L (mediana \pm DS) in presenza di ritonavir 100 mg due volte al dì.

Cobicistat

Cobicistat è legato per il 97-98% alle proteine plasmatiche umane e il rapporto medio tra concentrazione plasmatica ed ematica del farmaco è stato circa 2.

Biotrasformazione

Darunavir

Gli esperimenti *in vitro* condotti sui microsomi epatici umani (*human liver microsomes* - HLM) indicano che darunavir è principalmente sottoposto a un metabolismo ossidativo. Darunavir è ampiamente metabolizzato dal sistema epatico CYP e quasi esclusivamente dall'isoenzima CYP3A4. Uno studio clinico con darunavir ¹⁴C nei volontari sani ha dimostrato che la maggior parte della radioattività nel plasma dopo una singola dose di darunavir con ritonavir da 400/100 mg, era dovuta al principio attivo parentale. Sono stati identificati nell'uomo almeno 3 metaboliti ossidativi di darunavir. Tutti hanno mostrato un'attività che era almeno 10 volte inferiore a quella di darunavir contro l'HIV del ceppo di riferimento.

Cobicistat

Cobicistat è metabolizzato tramite ossidazione mediata da CYP3A (via principale) e CYP2D6 (via secondaria) e non è soggetto a glucuronidazione. Dopo somministrazione orale di [¹⁴C]cobicistat, il 99% della radioattività circolante nel plasma è dovuta a cobicistat in forma immodificata. Nelle urine e nelle feci si osservano livelli bassi di metaboliti, che non contribuiscono all'attività inibitoria di cobicistat su CYP3A.

Eliminazione

Darunavir

Dopo una dose di 400/100 mg di darunavir ¹⁴C e ritonavir, è stato possibile individuare il 79,5% e il 13,9% della dose somministrata di darunavir ¹⁴C rispettivamente nelle feci e nelle urine. Darunavir invariato ha inciso per circa il 41,2% e il 7,7% della dose somministrata, riscontrati rispettivamente nelle feci e nelle urine. L'emivita di eliminazione finale di darunavir è stata di circa 15 ore, se somministrato in associazione a ritonavir.

La clearance del solo darunavir (150 mg) dopo somministrazione per via endovenosa e in presenza di ritonavir a basso dosaggio, è stata rispettivamente del 32,8 L/h e di 5,9 L/h.

Cobicistat

In seguito a somministrazione orale di [¹⁴C]cobicistat, l'86% e l'8,2% della dose è stato recuperato, rispettivamente, nelle feci e nelle urine. L'emivita plasmatica terminale mediana di cobicistat dopo somministrazione di REZOLSTA è circa 3-4 ore.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

I dati di farmacocinetica disponibili per i diversi componenti di REZOLSTA indicano che non vi sono differenze clinicamente rilevanti in termini di esposizione tra adulti e adolescenti. In aggiunta, la farmacocinetica di darunavir 800 mg co-somministrato con cobicistat 150 mg in pazienti pediatriche è stata studiata in 7 adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni, con peso pari o superiore a 40 kg trattati con darunavir 800 mg co-somministrato con cobicistat 150 mg nell'ambito dello studio GS-US-216-0128.

La media geometrica dell'esposizione dell'adolescente (AUC_{tau}) era simile per darunavir e aumentata del 19% per cobicistat rispetto alle esposizioni ottenute negli adulti trattati con darunavir 800 mg co-somministrato con cobicistat 150 mg nello studio GS-US-216-0130. La differenza osservata per cobicistat non è stata ritenuta clinicamente rilevante.

Parametro DRV PK	Adulti nello Studio GS-US-216-0130, settimana 24 (Referenza)^a Media (%CV) GLSM	Adolescenti nello Studio GS-US-216-0128, giorno 10 (Test)^b Media(%CV) GLSM	% GLSM Ratio (90% IC) (Test/Riferimento)
N	60 ^c	7	
Parametri DRV PK			
AUC _{tau} (h.ng/mL) ^d	81.646 (32,2) 77.534	80.877 (29,5) 77.217	1,00 (0,79-1,26)
C _{max} (ng/mL)	7.663 (25,1) 7.422	7.506 (21,7) 7.319	0,99 (0,83-1,17)
C _{tau} (ng/mL) ^d	1.311 (74,0) 947	1.087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
Parametro COBI PK			
AUC _{tau} (h.ng/mL) ^d	7.596 (48,1) 7.022	8.741 (34,9) 8.330	1,19 (0,95-1,48)
C _{max} (ng/mL)	991 (33,4) 945	1.116 (20,0) 1.095	1,16 (1,00-1,35)
C _{tau} (ng/mL) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51-3,22)

^a Dati PK intensivi alla 24^o settimana da soggetti che hanno ricevuto DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^b Dati PK intensivi al 10^o giorno da soggetti che hanno ricevuto DRV 800 mg + COBI 150 mg

^c N= 59 per AUC_{tau} e C_{tau}

^d Nello studio GS-US-216-0128, la concentrazione della predose (0 ore) è stata utilizzata come surrogato della concentrazione a 24 ore allo scopo di stimare AUC_{tau} e C_{tau}.

^e Nello studio GS-US-216-0130 e nello studio GS-US-216_0128, rispettivamente, N= 57 e N= 5 per GLSM di C_{tau}.

Anziani

Darunavir

Le informazioni disponibili in questa popolazione sono limitate. L'analisi farmacocinetica di popolazione nei pazienti con infezione da HIV, ha evidenziato che il profilo farmacocinetico di darunavir non è così differente nel range di età (da 18 a 75 anni) valutato nei pazienti con infezione da HIV (n = 12, età ≥ 65 anni) (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, per i pazienti con età superiore ai 65 anni, i dati a disposizione erano limitati.

Cobicistat

La farmacocinetica di cobicistat non è stata determinata completamente negli anziani (65 anni e oltre).

Sesso

Darunavir

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato un'esposizione lievemente maggiore a darunavir (16,8%) nelle donne con infezione da HIV rispetto agli uomini. Questa differenza non è clinicamente rilevante.

Cobicistat

Non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente significative relative al sesso per cobicistat.

Compromissione renale

REZOLSTA non è stato studiato in pazienti con compromissione renale.

Darunavir

I risultati derivanti da uno studio clinico sui bilanci di massa condotto con ^{14}C darunavir con ritonavir, hanno evidenziato che circa il 7,7% della dose di darunavir somministrata è escreta immodificata nelle urine.

Benché darunavir non sia stato studiato in pazienti con compromissione renale, l'analisi farmacocinetica di popolazione ha dimostrato che il profilo farmacocinetico di darunavir non è stato influenzato in modo significativo nei pazienti con infezione da HIV con una moderata compromissione renale (CrCl fra 30 - 60 mL/min, n = 20) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Cobicistat

Uno studio di farmacocinetica con cobicistat è stato condotto in soggetti non infetti da HIV-1 con grave compromissione renale (clearance stimata della creatinina inferiore a 30 mL/min). Non sono state osservate differenze rilevanti nella farmacocinetica di cobicistat tra i soggetti con grave compromissione renale e soggetti sani, il che è in linea con la bassa clearance renale di cobicistat.

Compromissione epatica

REZOLSTA non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica.

Darunavir

Darunavir è metabolizzato ed eliminato principalmente a livello epatico. In uno studio clinico sulla somministrazione di una dose multipla di darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al dì, è stato dimostrato che le concentrazioni plasmatiche totali di darunavir in soggetti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A di Child-Pugh, n = 8) e di grado moderato (Classe B di Child-Pugh, n=8), erano paragonabili a quelle dei soggetti sani. Comunque, le concentrazioni di darunavir libero erano più alte circa del 55% (Classe A di Child-Pugh) e del 100% (Classe B di Child-Pugh), rispettivamente. La rilevanza clinica di tale aumento non è nota, quindi darunavir/ritonavir deve essere utilizzato con cautela. Non è stato ancora studiato l'effetto della compromissione epatica severa sulla farmacocinetica di darunavir (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Cobicistat

Cobicistat è principalmente metabolizzato ed eliminato per via epatica. Uno studio di farmacocinetica con cobicistat è stato condotto in soggetti non infetti da HIV-1 con moderata compromissione epatica (Child-Pugh classe B). Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di cobicistat tra i soggetti con compromissione moderata e soggetti sani. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di REZOLSTA nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. L'effetto di una grave compromissione epatica (Child-Pugh classe C) sulla farmacocinetica di cobicistat non è stato studiato.

Coinfezione con il virus dell'epatite B e/o dell'epatite C

Negli studi clinici non ci sono dati farmacocinetici sufficienti a determinare l'effetto dell'infezione da virus dell'epatite B e/o C sulla farmacocinetica di darunavir e cobicistat (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Gravidanza e postpartum

Il trattamento con REZOLSTA durante la gravidanza determina una bassa esposizione a darunavir. Nelle donne che hanno ricevuto REZOLSTA durante il secondo trimestre di gravidanza, i valori della media intra-individuale per la C_{\max} , AUC_{24h} e C_{\min} totali sono stati inferiori rispettivamente del 49%, 56% e 92%, rispetto al postpartum; durante il terzo trimestre di gravidanza, i valori totali di C_{\max} , AUC_{24h} e C_{\min} di darunavir sono stati inferiori rispettivamente del 37%, 50% e 89%, rispetto al postpartum. Anche la frazione libera di darunavir è risultata sostanzialmente ridotta, inclusa una riduzione dei livelli di C_{\min} del 90% circa. La causa principale di tali basse esposizioni è una riduzione marcata nell'esposizione di cobicistat come conseguenza dell'induzione enzimatica associata alla gravidanza (vedere sotto).

Risultati farmacocinetici di darunavir totale dopo somministrazione di darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno come parte di un regime antiretrovirale, durante il secondo trimestre di gravidanza, il terzo trimestre di gravidanza e il postpartum.			
Farmacocinetica di darunavir totale (media ± SD)	Secondo trimestre di gravidanza N = 7	Terzo trimestre di gravidanza N = 6	Postpartum (6-12 settimane) N = 6
C_{max} , ng/mL	4.340 ± 1.616	4.910 ± 970	7.918 ± 2.199
AUC _{24h} , ng.h/mL	47.293 ± 19.058	47.991 ± 9,879	99.613 ± 34.862
C_{min} , ng/mL	168 ± 149	184 ± 99	1.538 ± 1.344

L'esposizione a cobicistat è risultata inferiore durante la gravidanza, portando potenzialmente ad un potenziamento subottimale di darunavir. Durante il secondo trimestre di gravidanza, C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} di cobicistat erano inferiori rispettivamente del 50%, 63% e 83%, se comparati con il postpartum. Durante il terzo trimestre di gravidanza, C_{max} , AUC_{24h} e C_{min} di cobicistat erano inferiori rispettivamente del 27%, 49% e 83%, se comparati con il postpartum.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Darunavir

Gli studi di tossicità negli animali sono stati effettuati esponendo gli animali fino ai livelli clinici di esposizione con il solo darunavir nei topi, nei ratti e nei cani e in associazione a ritonavir nei ratti e nei cani.

Negli studi tossicologici a dosi ripetute condotti nei topi, nei ratti e nei cani, sono stati osservati solo effetti limitati del trattamento con darunavir. Nei roditori, gli organi bersaglio identificati erano il sistema ematopoietico, il sistema di coagulazione del sangue, il fegato e la tiroide. È stata riscontrata una diminuzione variabile ma limitata dei parametri correlati ai globuli rossi, unitamente ad aumenti del tempo di tromboplastina parziale attivata.

Sono state osservate variazioni a carico di fegato (ipertrofia degli epatociti, vacuolizzazione, aumento degli enzimi epatici) e tiroide (ipertrofia follicolare). Nel ratto, l'associazione di darunavir e ritonavir ha prodotto un lieve aumento dell'effetto sui parametri eritrocitari, su fegato e tiroide e un incremento dell'incidenza di fibrosi delle isole pancreatiche (solo nei topi maschi), rispetto al trattamento con il solo darunavir. Nel cane, non sono stati identificati tossicità maggiore o organi bersaglio fino a esposizioni equivalenti all'esposizione clinica alla dose raccomandata.

In uno studio condotto nei ratti, il numero di corpi lutei e impianti sono diminuiti in presenza di tossicità materna. Altrimenti, non sono stati osservati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità con il trattamento con darunavir fino a 1.000 mg/kg/die e livelli di esposizione al di sotto (AUC – 0,5 volte) di quelli riscontrati nell'uomo alla dose clinicamente raccomandata. Fino agli stessi livelli di dosaggio, non è stata osservata alcuna teratogenicità con l'impiego di darunavir nei ratti e nei conigli, in caso di monosomministrazione, né nei topi quando è stato somministrato in associazione a ritonavir. I livelli di esposizione erano più bassi di quelli relativi alla dose clinica raccomandata per l'uso nell'uomo. In una valutazione dello sviluppo pre- e post-natale dei ratti, darunavir con e senza la co-somministrazione di ritonavir, ha provocato un temporaneo calo dell'aumento ponderale dei piccoli prima dello svezzamento ed è stato riscontrato un lieve ritardo nell'apertura di occhi e orecchie. Darunavir in associazione a ritonavir ha provocato una riduzione del numero di piccoli che hanno manifestato il riflesso di trasalimento al giorno 15 dell'allattamento e una ridotta sopravvivenza dei piccoli durante l'allattamento. Questi effetti possono essere secondari all'esposizione dei piccoli alla sostanza attiva attraverso il latte materno e/o la tossicità materna. Nessuna funzione post-svezzamento è stata influenzata da darunavir somministrato da solo o in associazione a ritonavir. Nei giovani ratti che hanno ricevuto darunavir fino ai giorni 23-26, è stato osservato un aumento della mortalità con convulsioni in alcuni animali. L'esposizione nel plasma, fegato e cervello è stata significativamente più alta che nei ratti adulti dopo somministrazione di dosi paragonabili in mg/kg tra i giorni 5 e 11 di età. Dopo il giorno 23 di vita, l'esposizione è risultata comparabile a quella dei ratti adulti. E' probabile che tale esposizione incrementata fosse dovuta almeno parzialmente alla immaturità degli

enzimi metabolizzanti il farmaco nei giovani ratti. Nessun decesso correlato al trattamento è stato osservato nei ratti giovani cui è stato somministrato il dosaggio di 1.000 mg/kg di darunavir (dose singola) al giorno di vita 26 e il dosaggio di 500 mg/kg (dose ripetuta) dal giorno 23 al giorno 50 di età, e le esposizioni ed il profilo di tossicità erano paragonabili a quelli osservati nei ratti adulti.

A causa delle conoscenze insufficienti sullo sviluppo della barriera ematoencefalica e del corredo enzimatico epatico negli esseri umani, REZOLSTA non deve essere usato in pazienti pediatriche al di sotto dei 3 anni di età.

Il potenziale cancerogeno di darunavir è stato valutato in uno studio durato fino a 104 settimane somministrando il farmaco con sondino orale a topi e ratti. Sono stati somministrati dosaggi giornalieri di 150, 450 e 1.000 mg/kg ai topi e di 50, 150 e 500 mg/kg ai ratti. Sono stati osservati aumenti dose dipendenti dell'incidenza di adenoma e carcinoma epatocellulare sia nei maschi che nelle femmine di entrambe le specie.

Sono stati osservati adenomi delle cellule follicolari tiroidee nei ratti maschi. La somministrazione di darunavir non ha causato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di alcuna altra neoplasia maligna o benigna né nei topi né nei ratti. I tumori epatocellulari e tiroidei osservati nei roditori sono considerati di scarsa rilevanza negli uomini. La somministrazione ripetuta di darunavir ai ratti ha causato induzione degli enzimi microsomiali epatici ed aumento dell'eliminazione di ormone tiroideo, cosa che è predittiva nei ratti, ma non negli uomini, di neoplasia tiroidea. Alle dosi più alte testate, l'esposizione sistemica (calcolata come AUC) a darunavir quando co-somministrato con ritonavir era compresa tra 0,4 e 0,7 volte nei topi, e tra 0,7 e 1 volta nei ratti, rispetto a quella osservata negli uomini alla dose terapeutica raccomandata.

Dopo 2 anni di somministrazione di darunavir con esposizione uguale o inferiore a quella umana, sono state osservate variazioni a livello renale nei topi (nefrosi) e nei ratti (nefropatia cronica progressiva).

Darunavir non si è rivelato mutageno o genotossico in una serie di test *in vitro* e *in vivo* inclusi la mutazione inversa batterica (test di Ames), l'aberrazione cromosomica nei linfociti umani e il test del micronucleo *in vivo* nei topi.

Cobicistat

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Non sono stati osservati effetti teratogeni negli studi di tossicità dello sviluppo condotti nel ratto e nel coniglio. Nel ratto sono state osservate variazioni dell'ossificazione della colonna vertebrale e dello sterno dei feti a una dose responsabile di tossicità materna significativa.

Gli studi *ex vivo* nel coniglio e gli studi *in vivo* nel cane suggeriscono che cobicistat ha un basso potenziale di prolungamento del QT, e che può prolungare leggermente l'intervallo PR e ridurre la funzione ventricolare sinistra a concentrazioni medie almeno 10 volte superiori all'esposizione umana alla dose raccomandata di 150 mg/die.

Uno studio di cancerogenesi a lungo termine condotto con cobicistat nel ratto ha evidenziato un potenziale tumorigenico specifico per questa specie e considerato irrilevante per l'uomo. Uno studio di cancerogenesi a lungo termine condotto nel topo non ha evidenziato alcun potenziale cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Ipromellosa
Silice colloidale diossido

Cellulosa microcristallina silicizzata
Crospovidone
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Polivinile alcool – parzialmente idrolizzato
Macrogol 3350
Titanio diossido
Talco
Ferro ossido rosso
Ferro ossido nero

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni
6 settimane dopo apertura del flacone.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone bianco opaco di polietilene ad alta densità (HDPE) contenente 30 compresse, dotato di chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino e pellicola sigillata a induzione.
Confezione da un flacone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/967/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 Novembre 2014
Data dell'ultimo rinnovo: 31 Luglio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agencia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agencia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Janssen Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e successivi aggiornamenti, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).