



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Rezolsta

Estensione di indicazione per una nuova formulazione destinata ai bambini di età pari o superiore a 3 anni affetti da infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1

Autore: Arianna Bandini

Revisore: Ambra Grolla

Luglio 2026

Il 25 giugno 2026, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha espresso parere positivo per l'estensione dell'indicazione di Rezolsta (darunavir/cobicistat). L'estensione di indicazione prevede l'introduzione di una nuova formulazione in compresse dispersibili (600 mg/90 mg), destinata al trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1), in associazione con altri medicinali antiretrovirali, nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni e con peso corporeo di almeno 15 kg.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Rezolsta è un farmaco antivirale costituito dall'associazione a dose fissa di due principi attivi: darunavir, un inibitore della proteasi del virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (*Human Immunodeficiency Virus type 1*, HIV-1), e cobicistat, un potenziatore farmacocinetico¹.

Darunavir esercita la propria attività antivirale legandosi selettivamente alla proteasi dell'HIV-1, un enzima che scinde i precursori delle poliproteine virali in proteine mature necessarie per la formazione del virione infettivo². L'inibizione della proteasi impedisce il clivaggio delle poliproteine virali Gag e Gag-Pol nei loro componenti funzionali, bloccando la maturazione delle particelle virali e, di conseguenza, la replicazione del virus³.

Cobicistat non ha un'attività antivirale diretta, ma agisce come potenziatore farmacocinetico mediante l'inibizione selettiva dell'enzima CYP3A del citocromo P450, principale enzima responsabile del metabolismo di darunavir⁴. L'inibizione del metabolismo CYP3A-dipendente determina un aumento dell'esposizione sistemica e un prolungamento dell'emivita di darunavir, consentendo il mantenimento di concentrazioni plasmatiche terapeutiche⁵.

Rezolsta, in associazione con altri medicinali antiretrovirali, riduce la carica virale plasmatica e contribuisce al recupero della funzione immunitaria, rallentando la progressione della malattia e lo sviluppo delle infezioni opportunistiche e delle patologie correlate alla sindrome da immunodeficienza acquisita (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*, AIDS), pur non rappresentando una terapia eradicante¹.

Il farmaco era già autorizzato nei pazienti adulti e pediatrici di età ≥ 6 anni con peso corporeo ≥ 25 kg, nei quali il trattamento fosse guidato dai risultati dei test genotipici e non fosse prevista una ridotta sensibilità a darunavir¹. Il parere positivo del CHMP raccomanda l'introduzione di una nuova formulazione in compresse dispersibili (600 mg/90 mg), estendendone l'uso ai pazienti pediatrici di età ≥ 3 anni e con peso corporeo ≥ 15 kg. Anche per la nuova formulazione, l'utilizzo di Rezolsta deve essere guidato dai risultati dei test genotipici.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

L'infezione da virus dell'HIV-1 è una delle principali malattie infettive croniche a livello globale ed è caratterizzata da un processo progressivo che evolve dalla fase di viremia acuta alla disfunzione immunitaria cronica e, in assenza di trattamento, all'AIDS⁶. Il virus infetta prevalentemente i linfociti T CD4+ e le cellule della linea macrofagica, determinandone una progressiva deplezione e compromettendo la risposta immunitaria dell'ospite⁶. La persistente replicazione virale e l'attivazione immunitaria cronica favoriscono lo sviluppo di infezioni opportunistiche, neoplasie e altre complicanze multisistemiche, fino all'evoluzione verso l'AIDS⁷. Oltre al sistema immunitario, l'HIV-1 può interessare numerosi organi e apparati, determinando complicanze neurologiche, cardiovascolari, renali, polmonari e neoplastiche, soprattutto negli stadi avanzati della malattia^{6,7}. Le attuali strategie terapeutiche si basano sulla terapia antiretrovirale di combinazione, che ha trasformato l'infezione da HIV-1 in una patologia cronica gestibile. Tra i regimi maggiormente utilizzati figurano le combinazioni contenenti bicittegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamide (approvata a partire dai 2 anni di età) e dolutegravir/lamivudina (approvata a partire dai 3 mesi

nell'associazione con abacavir), mentre nei pazienti con soppressione virologica rappresenta un'alternativa la formulazione iniettabile a lunga durata d'azione costituita da cabotegravir e rilpivirina (approvata a partire dai 12 anni di età)^{8,9,10}. Per i pazienti con infezione fortemente pretrattata o con virus multiresistente sono, inoltre, disponibili fostemsavir e lenacapavir, ma solo negli adulti¹⁰. Nonostante i notevoli progressi terapeutici, nei pazienti pediatrici permangono criticità legate alla disponibilità di formulazioni adeguate all'età e al peso corporeo e al mantenimento dell'aderenza terapeutica. La presente estensione di indicazione risponde a un'importante esigenza clinica nella gestione dell'infezione da HIV-1 in età pediatrica.

Dati di efficacia e sicurezza a supporto della nuova indicazione

Il parere positivo del CHMP si basa su un insieme di evidenze cliniche e farmacocinetiche generate nell'ambito del Piano di Investigazione Pediatrica (*Paediatric Investigation Plan*, PIP EMEA-001280-PIP01-12), comprendente tre studi complementari, finalizzati a supportare l'estensione dell'indicazione della nuova formulazione dispersibile di darunavir/cobicistat nei pazienti pediatrici¹¹. In particolare, il programma comprende uno studio di efficacia, sicurezza e farmacocinetica nella popolazione pediatrica (GS-US-216-0128), uno studio di bioequivalenza della nuova formulazione (TMC114FD1HTX1004) e uno studio di accettabilità della compressa dispersibile (TMC114FD1HTX1001).

Lo studio GS-US-216-0128 è uno studio multicentrico di fase II/III, in aperto e *multicohort*, progettato per valutare la farmacocinetica, la sicurezza e l'efficacia di atazanavir o darunavir potenziati con cobicistat, in associazione a emtricitabina/tenofovir alafenamide, in pazienti pediatrici di età compresa tra 4 settimane e <18 anni con infezione da HIV-1 e soppressione virologica, suddivisi in coorti in base all'età e al peso corporeo. I risultati finali dello studio sono stati presentati al CHMP nell'ambito della procedura regolatoria e utilizzati a supporto della valutazione dell'estensione dell'indicazione pediatrica; tuttavia, i dati completi di efficacia e sicurezza non sono ancora disponibili in letteratura scientifica.

Lo studio di bioequivalenza **TMC114FD1HTX1004**, condotto in **32 volontari sani adulti**, ha dimostrato che la nuova formulazione dispersibile di darunavir/cobicistat 600/90 mg garantisce un'esposizione al darunavir bioequivalente rispetto alla somministrazione delle due formulazioni separate, confermando l'idoneità farmacocinetica della nuova compressa. Inoltre, la formulazione è risultata ben tollerata e non sono stati riportati eventi avversi gravi.

Lo studio TMC114FD1HTX1001 è uno studio multicentrico, in aperto e a dose singola, condotto in 12 bambini con infezione da HIV-1 di età ≥ 3 anni e peso ≥ 15 e < 25 kg, finalizzato a valutare l'accettabilità della nuova compressa dispersibile di darunavir/cobicistat 600/90 mg. L'*endpoint* primario era rappresentato dalla capacità di assumere completamente la compressa dispersa in acqua. Complessivamente, 10 dei 12 bambini (83,3%) hanno assunto interamente la dose prevista, mentre 2 pazienti (16,7%) l'hanno assunta solo parzialmente. La deglutizione è stata giudicata "molto facile" dal 58,3% dei partecipanti e non sono stati riportati eventi avversi né eventi avversi gravi durante il *follow-up*.

Pertanto, l'insieme delle evidenze cliniche, farmacocinetiche e di accettabilità presentate nell'ambito del PIP hanno supportato il parere positivo del CHMP per l'estensione dell'indicazione.

Bibliografia

1. [European Medicines Agency. Rezolsta \(darunavir/cobicistat\): EPAR - Sintesi del medicinale. EMA; 2025.](#)

2. Sengar MS, Rahate K, Verma M. Darunavir: A Versatile Protease Inhibitor against Microbial Infections. *Curr Drug Discov Technol.* 2025 Nov;22(6).
3. Ahsan M, Pindi C, Senapati S. Mechanism of darunavir binding to monomeric HIV-1 protease: a step forward in the rational design of dimerization inhibitors. *Physical Chemistry Chemical Physics.* 2022;24(11):7107–20.
4. Deeks ED. Cobicistat: A Review of Its Use as a Pharmacokinetic Enhancer of Atazanavir and Darunavir in Patients with HIV-1 Infection. *Drugs.* 2014 Feb 17;74(2):195–206. doi:10.1007/s40265-013-0160-x.
5. Sevrioukova IF. Interaction of CYP3A4 with the inhibitor cobicistat: Structural and mechanistic insights and comparison with ritonavir. *Arch Biochem Biophys.* 2024 Aug;758:110071. doi:10.1016/j.abb.2024.110071.
6. Moir S, Chun TW, Fauci AS. Pathogenic Mechanisms of HIV Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* 2011 Feb 28;6(1):223–48.
7. Swanstrom R, Coffin J. HIV-1 Pathogenesis: The Virus. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Dec 1;2(12):a007443–a007443.
8. Sever B, Otsuka M, Fujita M, Ciftci H. A Review of FDA-Approved Anti-HIV-1 Drugs, Anti-Gag Compounds, and Potential Strategies for HIV-1 Eradication. *Int J Mol Sci.* 2024 Mar 25;25(7):3659.
9. Weichseldorfer M, Reitz M, Latinovic OS. Past HIV-1 Medications and the Current Status of Combined Antiretroviral Therapy Options for HIV-1 Patients. *Pharmaceutics.* 2021 Oct 27;13(11):1798. doi:10.3390/pharmaceutics13111798
10. Peng Y, Zong Y, Wang D, Chen J, Chen ZS, Peng F, et al. Current drugs for HIV-1: from challenges to potential in HIV/AIDS. *Front Pharmacol.* 2023 Oct 26;14. doi:10.3389/fphar.2023.1294966
11. [European Medicines Agency. Rezolsta-H-C-002819-P46-007: EPAR – Assessment report – variation. EMA/CHMP/319165/2023.](#)