

DARUNAVIR (PREZISTA®): LA SOSPENSIONE ORALE

HIV E TERAPIA PEDIATRICA

L'introduzione dei trattamenti antiretrovirali (ARV) contenenti inibitori della proteasi (IP) nel trattamento dell'infezione da HIV in neonati, bambini ed adolescenti ne ha drammaticamente ridotto la morbilità e la mortalità.

Allo stesso tempo, l'incremento dei tassi di sopravvivenza e della longevità hanno dato vita a nuove sfide, poiché sia i pazienti che i medici devono confrontarsi con problemi di aderenza e tossicità farmacologiche a lungo termine, oltre alle difficoltà tipiche della transizione verso l'età adulta.

Storicamente, lo sviluppo di farmaci antiretrovirali pediatrici ha seguito con ritardo i progressi nel trattamento delle persone adulte. La farmacologia pediatrica pone sfide a diversi livelli, che vanno dalle difficoltà nel rendere palatabili (ossia non sgradevoli, quindi ingeribili con più facilità) le formulazioni liquide o in polvere per i neonati e i giovani adolescenti, alla necessità di adattamento ai cambiamenti metabolici associati alla crescita. D'altro canto, i bambini e gli adolescenti non sono degli adulti in miniatura e pertanto richiedono particolare attenzione nella formulazione di farmaci per il loro trattamento, sia in merito alla farmacocinetica sia alla scelta della forma farmaceutica da utilizzare.

Nel momento in cui viene deciso di cominciare o di modificare una terapia antiretrovirale in bambini o adolescenti HIV-positivi, bisogna considerare non solo i fattori appena menzionati, ma anche quali farmaci anti-HIV abbiano formulazioni pediatriche disponibili, appropriati profili farmacocinetici e se il trattamento proposto sia coerente alla situazione psicosociale del bambino/adolescente. Inoltre, anche il ruolo del medico nell'educazione al trattamento è di cruciale importanza. In altre parole, la questione da considerare è se il paziente sarà aderente al trattamento e ne beneficerà senza compromettere le future opzioni.

Nei trent'anni dell'epidemia dell'infezione da HIV, si è assistito all'arrivo di nuovi farmaci non solo potenti ed efficaci, ma anche meglio tollerati. Tuttavia, effetti collaterali sconosciuti e/o che si presentano a lungo termine spesso non possono essere facilmente valutati semplicemente perché gli studi clinici hanno una durata temporale limitata.

Ciò è particolarmente vero per i pazienti pediatrici, a causa della loro giovanissima età al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale.

Le persone con HIV fin dalla nascita che vivono nei paesi sviluppati (USA ed Europa dell'Ovest) vengono esposti a trattamenti terapeutici sequenziali e, una volta raggiunta l'adolescenza o la giovinezza, risultano avere tipicamente accumulato virus resistenti ai farmaci che possono essere particolarmente difficili da controllare. Inoltre, gli adolescenti che hanno acquisito l'infezione attraverso comportamenti ad alto rischio possono essere portatori di ceppi virali resistenti o possono aver sviluppato resistenze in base alla lunghezza dell'infezione, alla sua progressio-

ne, all'esposizione ai farmaci antiretrovirali e all'aderenza alla terapia stessa.

Infine, anche i bambini più piccoli, che più verosimilmente hanno acquisito l'infezione dalla madre, possono aver acquisito ceppi resistenti o aver sviluppato resistenze in base alla terapia disponibile, all'aderenza effettiva al trattamento e al tempo impiegato per rilevare fallimenti virologici associati alla farmaco-resistenza.

Tutte queste per il medico sono sfide di non semplice soluzione e davvero molto specifiche caso per caso.

NUOVA FORMULAZIONE DI DARUNAVIR (PREZISTA®): LA SOSPENSIONE ORALE

Per fornire a questi pazienti lo stesso standard qualitativo di trattamento destinato alle persone con HIV adulte, è finalmente disponibile anche in Italia una **nuova formulazione dell'inibitore della proteasi Darunavir (nome commerciale Prezista®): la sospensione orale 100mg/ml, che si affianca alle compresse da 600 mg e 800 mg attualmente presenti sul mercato.**

FORMULAZIONI AL MOMENTO DISPONIBILI DI PREZISTA®

PREZISTA/r posologia raccomandata nei pazienti adulti¹

Pazienti naïve	Pazienti precedentemente trattati con ART che non presentano DRV RAM*, plasma HIV-1 RNA <100.000 copie/ml e conta dei CD4+ ≥100 cellule x10 ⁶ /l	Pazienti precedentemente trattati, inclusi quelli fortemente trattati in precedenza oppure se non è disponibile il test del genotipo	Pazienti naïve e precedentemente trattati con difficoltà di deglutizione
			
PREZISTA 1 compressa da 800 mg ¹ + 100 mg ritonavir Una volta al giorno	PREZISTA 1 compressa da 800 mg ¹ + 100 mg ritonavir Una volta al giorno	PREZISTA 1 compressa da 600 mg ¹ + 100 mg ritonavir Due volte al giorno	Posologia come per i regimi in compresse utilizzando la soluzione orale 100 mg/ml con la pipetta dosatrice + 100 mg ritonavir
Assunto con il cibo 	Assunto con il cibo 	Assunto con il cibo 	Assunto con il cibo 

Le dimensioni delle compresse non corrispondono a quelle reali.

*DRV-RAMs: V111, V321, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V e L89V.

¹ I pazienti devono essere istruiti ad assumere PREZISTA con una bassa dose di ritonavir entro 30 minuti dal completamento di un pasto¹

Bibliografia: 1. PREZISTA. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

I regimi contenenti Darunavir sono una terapia di prima scelta per il trattamento di pazienti sia in prima linea sia pretrattati: le Linee Guida nazionali e internazionali, infatti, lo classificano, potenziato con Ritonavir, come terzo farmaco fortemente raccomandato per l'inizio di terapia, ciò grazie all'elevata efficacia e tollerabilità dei regimi terapeutici basati su darunavir, dimostrata negli studi clinici sia sui pazienti naive che in quelli pretrattati.

La sospensione orale, da utilizzare sempre in associazione a ritonavir a basso dosaggio:

- È stata sviluppata sia per il trattamento dei pazienti pediatrici sia per agevolare l'assunzione del farmaco da parte dei pazienti adulti con difficoltà di deglutizione.
- Permette una facile somministrazione, oltre ad un adeguato aggiustamento della dose in base al peso

corporeo del paziente e alla linea di trattamento del paziente stesso.

- **Facilita l'aderenza alla terapia dei pazienti pediatrici e in quelli adulti con difficoltà di deglutizione, con conseguente miglioramento dell'efficacia della terapia stessa.**

Per assicurare un corretto dosaggio del farmaco nella confezione è inclusa una pipetta dosatrice che consente di prelevare agevolmente dal flacone la quantità di medicinale necessaria alla specifica condizione del paziente (naive o pretrattato, pediatrico o adulto con difficoltà di deglutizione).

La sospensione orale non ha necessità di essere refrigerata, ma deve essere conservata a temperatura ambiente entro i 30°C.

STUDI CLINICI

Il dosaggio, l'efficacia e la sicurezza di darunavir/r nei pazienti pediatrici pretrattati e naive sono stati validati in

tre studi clinici di fase II, della durata di 48 settimane.

Pazienti pediatrici pretrattati aventi carica virale superiore alle 1000 copie/mL hanno preso parte agli studi ARIEL e DELPHI. Il primo ha arruolato 21 pazienti di età compresa tra i 3 ed i 6 anni e peso corporeo compreso tra i 10 ed i 20 kg, mentre il secondo ha arruolato 80 pazienti di età compresa tra i 6 ed i 18 anni, con peso corporeo superiore ai 20 Kg.

Nello studio DIONE sono invece stati arruolati 12 pazienti naive di età compresa tra i 12 ed i 18 anni, con un peso corporeo di almeno 40 Kg e una carica virale ≥ 1000 copie/mL.

Questi studi hanno consentito di stabilire il corretto dosaggio di Darunavir/r da utilizzare nella popolazione pediatrica pretrattata e naive al fine di assicurare l'efficacia e la sicurezza del regime antiretrovirale basato sul farmaco, analogamente a quanto già dimostrato nei pazienti adulti.

PREZISTA/r posologia raccomandata nei pazienti pediatrici precedentemente trattati ¹			
<p>Peso corporeo (kg) ≥ 15 kg a < 30 kg</p> <p>380 mg (3,8 ml) PREZISTA + 50 mg (0,6 ml*) ritonavir</p> <p>due volte al giorno</p> <p>Assunto con il cibo </p>	<p>Peso corporeo (kg) ≥ 30 kg a < 40 kg</p> <p>460 mg (4,6 ml) PREZISTA + 60 mg (0,8 ml*) ritonavir</p> <p>due volte al giorno</p> <p>Assunto con il cibo </p>	<p>Peso corporeo (kg) ≥ 40 kg</p> <p>600 mg (6 ml) PREZISTA + 100 mg (1,2 ml*) ritonavir</p> <p>due volte al giorno</p> <p>Assunto con il cibo </p>	
<p>*ritonavir soluzione orale: 80 mg/ml La dose raccomandata di PREZISTA con bassa dose di ritonavir non deve eccedere la dose raccomandata negli adulti (600/100 mg due volte al giorno)¹ I pazienti devono essere istruiti ad assumere PREZISTA con una bassa dose di ritonavir entro 30 minuti dal completamento di un pasto¹</p>			

Bibliografia: 1. PREZISTA. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Supplemento reso possibile grazie al contributo di:

Janssen 