

Clinical cases *in hiv*

Efficacia di raltegravir nello *switch*

01

Ridurre la tossicità farmacologica
in un paziente con comorbidità

Diana Canetti

02

Un evento tardivo inaspettato

Paola Piano

03

HIV, aging e comorbidità

Oscar Cirioni

A cura di **Antonio Di Biagio**



Supplemento Numero 2 ReAd files - Giugno 2020 - Anno 21
Trimestrale di aggiornamento medico
Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n.71 del 10 febbraio 2006

Direttore Scientifico e Coordinamento Scientifico HIV: **A. Lazzarin**
Coordinamento Scientifico Virus Epatitici: **M. Rizzetto**
Direttore Responsabile: **F. Tacconi**
Coordinamento Comitato di Redazione: **A. Castagna, L. Meroni, S. Rusconi, L.V. Valenti, M. Venditti**
Coordinamento Redazionale: **L. Annovazzi, A. Invernizzi, M. Luciani**
Impaginazione: **G. Mazzetti**
Segreteria di Redazione: **A. Nespolon, E. Valli**

Editore: **Effetti srl** - via G.B. Giorgini 16, 20151 Milano

Raltegravir, una scelta razionale nello *switch* terapeutico

Antonio Di Biagio

Clinica di Malattie Infettive IRCCS AOU San Martino-Ist di Genova

Gli inibitori dell'integrasi (InSTI) rappresentano la classe di farmaci antiretrovirali di scelta nei pazienti con infezione da HIV. Raltegravir, dolutegravir e bictegravir, in rigoroso ordine di apparizione, sono fortemente raccomandati nella prima linea di terapia, quando è necessario abbattere la viremia plasmatica, ma anche nelle linee successive di terapia quando è richiesto invece ottenere una migliore *performance* in termini di tollerabilità oltre che il mantenimento del successo virologico (1-4).

Tra gli InSTI, raltegravir è stato il primo all'interno della classe ad ottenere l'approvazione per l'uso clinico e il primo per il quale sono state fornite informazioni aggiuntive in differenti *setting* terapeutici di HIV con un numero enorme di dati provenienti da studi clinici e *case series* scaturiti dai dati reali.

Raltegravir è stato approvato e utilizzato in questi anni nei pazienti *naive* ed *experienced* alla terapia antiretrovirale combinata (ART) ed è ora considerato un regime ottimale di prima linea da IAS, DHHS, EASL, OMS e Linee Guida Italiane (1-4).

In termini di efficacia e tollerabilità raltegravir non ha dati differenti rispetto a dolutegravir ed è sicuramente meglio tollerato di elvitegravir/cobicistat, anche se esistono pochi dati provenienti da studi clinici di confronto (5-6).

La stessa carenza di dati la ritroviamo nei confronti di bictegravir con cui al momento non esistono studi comparativi. In questi anni l'unico limite di raltegravir è stata la somministrazione due volte al giorno e, quindi, la non inclusione in un *Single Tablet Regimen* (STR).

Nonostante questo *gap* questo farmaco ha mante-

La scelta di raltegravir nella prima linea e successive si basa su un numero enorme di dati ottenuti in diversi *setting* terapeutici

nuto una preferenza elettiva in popolazioni ben distinte di pazienti con infezione da HIV (**Tabella 1**). Per esempio, le donne in gravidanza, le donne in età fertile con desiderio di maternità, i pazienti con coinfezione da HCV anche nella fase di terapia con antivirali ad azione diretta DAA, i pazienti con insufficienza epatica e i pazienti che utilizzano farmaci concomitanti metabolizzati a livello epatico (per esempio nella coinfezione tubercolare). Oltre a ciò, il suo impiego nei piccoli pazienti con infezione da HIV, ha rivoluzionato l'efficacia in questa popolazione da sempre di difficile gestione della terapia antiretrovirale per aderenza e palatabilità dei farmaci (7-15).

Recentemente sono emersi numerosi dati a supporto dello *switch* a raltegravir nei pazienti con problemati-

Tab. 1 Categorie di pazienti nelle quali raltegravir ha dimostrato efficacia e sicurezza

- Donne in gravidanza
- Coinfetti da HCV in terapia con DAA
- Pazienti con insufficienza epatica
- Pazienti in terapia con farmaci concomitanti metabolizzati a livello epatico (antitubercolari, antipsicotici, etc).
- Neonati
- Bambini
- Adolescenti
- Pazienti con rischio cardiovascolare
- Pazienti con alterazioni del metabolismo lipidico

Sono molti i dati a supporto dello *switch* a raltegravir nei pazienti con problematiche cardiovascolari o metaboliche, soprattutto da regimi basati su inibitori della proteasi

che cardiovascolari o metaboliche. Il cambio di terapia da regimi basati su inibitori della proteasi rappresenta una importante peculiarità per il farmaco (16). Infine, negli ultimi mesi, a seguito dell'impiego su larga scala degli altri InSTI (dolutegravir, elvitegravir/cobicistat e bictegravir) stanno aumentando le segna-

lezioni di eventi avversi da questi farmaci. In queste situazioni lo *switch* intra-classe potrebbe rappresentare una soluzione per mantenere il paziente all'interno della classe degli InSTI (17).

In tutte queste situazioni descritte, che saranno oggetto dei casi selezionati in questo nuovo numero di *Clinical cases*, si colloca con maggiore evidenza l'innovativa formulazione *once daily* di raltegravir, che consente di superare l'ostacolo della somministrazione *bis in die*.

Bibliografia

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed 08/06/2020.
2. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2018; 320(4):379-396.
3. Ministero della Salute Italiano, Sezioni L e M del Comitato Tecnico Sanitario, Linee Guida Italiane Sull'utilizzo Della Terapia Antiretrovirale E La Gestione Diagnostico-clinica Delle Persone Con Infezione Da HIV-1, (2017) edition. Available at: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf. Accessed 08/06/2019.
4. European AIDS Clinical Society Guidelines Version 10.0. European AIDS Clinical Society. https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf. November 2019; Accessed: December 2, 2019.
5. Brehm TT, Franz M, Hüfner A, et al. Safety and efficacy of elvitegravir, dolutegravir, and raltegravir in a real-world cohort of treatment-naïve and -experienced patients. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(32):e16721.
6. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al.; extended SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13:927-35.
7. Eron JJ, Young B, Cooper DA, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet*. 2010; 375(9712):396-407.
8. Johnson M. Raltegravir use in special populations. *Eur J Med Res*. 2009; 14 Suppl 3:43-46.
9. Martínez E, D'Albuquerque PM, Llibre JM, et al. Changes in cardiovascular biomarkers in HIV-infected patients switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir. *AIDS*. 2012; 26:2315-2326.
10. Masiá M, Pérez-Cachafeiro S, Leyes M, et al. Riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España. Cohorte CoRIS, 2011 [Cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients in Spain. CoRIS cohort, 2011]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30:517-527.
11. Taramasso L, Lorenzini P, Di Biagio A, et al. Incidence and risk factors for liver enzyme elevation among naïve HIV-1-infected patients receiving ART in the ICONA cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2019; 74:3295-3304.
12. Taramasso L, Cenderello G, Riccardi N, Tunesi S, Di Biagio A. Role of Raltegravir in patients co-infected with HIV and HCV in the era of direct antiviral agents. *New Microbiol*. 2017; 40:227-233.
13. Taramasso L, Madeddu G, Ricci E, et al. Raltegravir-based therapy in a cohort of HIV/HCV co-infected individuals. *Biomed Pharmacother*. 2015; 69:233-236.
14. Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, et al. A randomized cross-over study to compare raltegravir and efavirenz (SWITCH-ER study). *AIDS*. 2011; 25:1481-1487.
15. Ripamonti D, Tatarelli P, Mangili G, et al. Potential role of raltegravir-based therapy to induce rapid viral decay in highly viraemic HIV-infected neonates. *J Chemother*. 2016; 28:337-340.
16. Calza L, Colangeli V, Borderi M, et al. Improvement in liver steatosis after the switch from a ritonavir-boosted protease inhibitor to raltegravir in HIV-infected patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Infect Dis (Lond)*. 2019; 51:593-601.
17. Kolakowska A, Maresca AF, Collins IJ, et al. Update on Adverse Effects of HIV Integrase Inhibitors. *Curr Treat Options Infect Dis* 2019. 11, 372-387.

Ridurre la tossicità farmacologica in un paziente con comorbidità

Diana Canetti

Unità Operativa di Malattie Infettive, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Caso **01**

Introduzione

Raltegravir (RAL) è entrato a far parte dell'armamentario antiretrovirale nel 2007, primo inibitore delle integrasi (InSTI) approvato come farmaco di combinazione per il trattamento di persone con infezione da HIV (PLWH) con resistenza ai regimi terapeutici allora disponibili. In pochi anni il profilo di efficacia e sicurezza ha consentito l'estensione dell'indicazione dapprima ai pazienti naive (2009) e nel 2011 alla popolazione pediatrica dai 2 anni di età. Dal 2017, alla formulazione in compresse da 400 mg da assumere

Raltegravir è un farmaco di durevole utilità, presente dopo anni di utilizzo tra le terapie raccomandate dalle più recenti linee guida

due volte al giorno è stata affiancata la formulazione con due compresse da 600 mg assumibili una volta al giorno (1).

I più recenti InSTI dolutegravir (DTG) e bictegravir (BIC) si sono distinti rispetto a raltegravir per la compattezza delle formulazioni e per la più alta barriera genetica.

Tab. 1 Ruolo di raltegravir nelle linee guida nazionali e internazionali

Linee guida	Regime	Indicazione	Raccomandazione
SIMIT 2017	TDF/FTC+RAL	regime raccomandato per l'inizio della ART	A1
	TAF/FTC+RAL	regime raccomandato per l'inizio della ART	AII
	ABC/3TC + RAL	regime alternativo per l'inizio della ART	BII
	DRV/r + RAL	ottimizzazione terapeutica	BI
	DRV/r o DRV/c + RAL	regime alternativo per l'inizio della ART*	CI
EACS 2019	TAF/FTC o TDF/FTC o TDF/ABC + RAL	regime raccomandato per l'inizio della ART	-
	ABC/3TC + RAL	altre combinazioni**	-
	RAL 400 mg bid + DRV/c o DRV/r	regime alternativo per l'inizio della ART	-
	TDF/FTC o TDF/3TC + RAL 400 m	regime raccomandato per l'inizio della ART in gravidanza	-
	ABC/3TC + RAL 400 mg bid	regime alternativo per l'inizio della ART in gravidanza	-
BHIVA 2015 (2016 interim update)	ABC/3TC + RAL	regime raccomandato per l'inizio della ART	A1
	TAF/FTC o TDF/FTC + RAL	regime alternativo per l'inizio della ART	A1

*se T CD4+ > 200 cellule/mm³; da utilizzare con cautela se HIV-RNA >100.000 cp/mL

** HBsAg negativo, HIV-RNA <100.000 cp/mL, CD4+ > 200 cellule/mm³

Il paziente presenta una lunga storia terapeutica, con numerosi cambi di terapia e numerose comorbidità

Ciò nonostante, la commistione di efficacia, sicurezza, tollerabilità, basso impatto metabolico e ridotto potenziale di interazione farmacologica rende RAL un farmaco di durevole utilità, come dimostra il suo permanere tra le terapie raccomandate dalle più recenti linee guida nazionali e internazionali (2, 3) (Tabella 1).

Presentazione del caso, anamnesi e storia terapeutica

Il nostro paziente è nato nel 1970, convive da quasi 30 anni con il compagno e opera a tempo pieno come attivista dopo venti anni dedicati all'attività di discografico.

Nel 1992 si sottopone a *screening* per diventare donatore di sangue, ma viene escluso per la positività di HBsAb e HBcAb. Ha 24 anni quando, per uno stato di astenia prolungata e linfadenopatia laterocervicale, decide di sottoporsi al test HIV che risulta positivo. Alla diagnosi presenta 648 CD4/mmc (31%; CD4/CD8 0.6), successivamente toccherà un nadir di 432 cellule/mmc (21.6%; CD4/CD8 0.4) senza mai andare incontro a patologie AIDS-correlate (stadio AII sec. CDC).

Inizia la ART nel 1997, cambiando diversi regimi per semplificazione terapeutica o a causa di tossicità (Tabella 2).

La sua anamnesi include inoltre: familiarità per ipertensione arteriosa e dislipidemia, microlitiasi della colecisti, carcinoma squamocellulare *in situ* della corda vocale sinistra con cordectomia nel 2013

(regolare *follow-up* negativo), perforazione di ulcera gastrica da *Helicobacter pylori* nel 2014 con gastrectomia subtotale complicata da sepsi a partenza da infezione di ferita chirurgica da *Streptococcus anginosus*; lue sierologica (2011-2013), dubbia proctite da *Chlamydia trachomatis* nel 2017 e condilomatosi anale ricorrente dal 2015; osteopenia in terapia dal 2008 (cicli di colecalciferolo, calcio e alendronato con progressivo miglioramento dei valori densitometrici), deficit di testosterone trattato fino al 2013 con testosterone enantato in formulazione depot. Forte fumatore (26 pack years), ammette un significativo consumo di alcol a scopo ricreativo. Negli anni '90 ha fatto uso di ecstasy (MDMA), attualmente fa uso occasionale di cocaina free base ("fumata"). Riferisce un ritmo sonno-veglia poco regolare a causa dei ritmi lavorativi, ma nel complesso funzionale.

Decisioni terapeutiche e follow-up

Nell'aprile 2018 la terapia assunta da oltre 12 anni con atazanavir (ATV/r) 400 mg qd e abacavir/lamivudina (ABC/3TC) 600/300 mg qd viene sostituita con il *single tablet regimen* (STR) rilpivirina/emtricitabina/

Tab. 2 Storico della terapia antiretrovirale e cause di switch

Regime antiretrovirale	Inizio	Fine	Causa di switch
D4T + 3TC	lug-97	apr-99	neuropatia periferica e rialzo viremico
AZT + 3TC + NFV	apr-99	set-99	grave anemizzazione
Interruzione terapeutica	set-99	nov-99	-
3TC + D4T + NVP	nov-99	feb-00	anemizzazione e dispnea da sforzo
Interruzione terapeutica	feb-00	lug-00	-
IDV + RTV + D4T	lug-00	ott-01	lipodistrofia
D4T + DDI + ABC	ott-01	giu-04	intolleranza gastrointestinale
EFV + 3TC + TDF	giu-04	giu-06	steatoepatite, incubi vividi
ATV + ABC/3TC	giu-06	apr-18	semplificazione
RPV/TAF/FTC	apr-18	apr-18	fallimento virologico
EVG/c/TAF/FTC	apr-18	set-19	semplificazione
BIC/TAF/FTC	set-19	feb-20	tossicità SNC
RAL + TAF/FTC	feb-20	-	-

Tab. 3 Specifiche limitazioni all'utilizzo di farmaci antiretrovirali

Classe	Dubbia efficacia	Tossicità	DDIs*	altro
NRTI				
D4T		neuropatia periferica		
AZT		anemizzazione		
DDI		intolleranza gastrointestinale		
ABC		intolleranza gastrointestinale		
TDF				osteopenia
NNRTI				
EFV		incubi vividi, steatoepatite	cocaina, alprazolam	
RPV	fallimento virologico		cocaina	
PI				
IDV		lipodistrofia		
DRV/r o DRV/c			cocaina, alprazolam	rischio cardiovascolare eventuali inibitori 5PDE
InSTI				
EVG/c			cocaina, alprazolam	
BIC		disturbi neuropsichiatrici picchi ipertensivi		
DTG				rischio cross-tossicità

* DDIs: Drug-drug interactions

Dopo la semplificazione a BIC/TAF/FTC il paziente sviluppa astenia ed irritabilità ed aumenta l'uso di stimolanti, con un peggioramento della qualità della vita

tenofovir alafenamide (RPV/FTC/TAF) 200/25/25 mg qd, con obiettivo la semplificazione terapeutica. La viremia di controllo a 30 giorni evidenzia un fallimento virologico (HIV-RNA 150.758 copie/ml) che determina l'immediata sostituzione con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide (EVG/c/TAF/FTC) 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg e il rapido ripristino della soppressione virologica. A settembre 2019 viene proposta la semplificazione al nuovo STR BIC/TAF/FTC, con il vantaggio di ridurre il numero di principi attivi da 4 a 3, limitare le potenziali interazioni farmacologiche e permettere l'assunzione della terapia anche a stomaco vuoto.

Alla successiva visita di febbraio 2020, il paziente riferisce un rapido e sostanziale peggioramento della qualità del sonno, descritto come "carico di lavoro cerebrale, con sogni complessi e vividi, e uno stato continuo di dormiveglia non ristoratore". Progressi-

vamente si associano marcata astenia e irritabilità. Nel tentativo di rispettare i ritmi di lavoro serrati, che lo impegnano anche la sera per l'attività di divulgazione e *screening* nei locali, aumenta il consumo di sostanze eccitanti (cocaina) in combinazione a sedativi (alcol associato a cocaina nei locali, alprazolam quando prevalgono lo stato ansioso e/o l'insonnia). Va incontro ad episodi ripetuti di tachicardia (> 150 bpm) e picchi ipertensivi con necessità di accesso al Pronto Soccorso e prescrizione di telmisartan/idroclorotiazide 80/12,5 mg qd e acido acetilsalicilico 100 mg qd. Nel complesso, la sua qualità di vita risulta deteriorata.

A fronte dei disturbi del sonno insorti dopo l'inizio della terapia con BIC/TAF/FTC e delle complicanze cardiovascolari associate all'abuso di sostanze, si decide un immediato *switch* terapeutico. I fattori che guidano la scelta terapeutica sono la neurotossicità

La neurotossicità, le complicanze cardiovascolari legate all'abuso di sostanze, le comorbidità presenti indirizzano la scelta verso una terapia basata su raltegravir, dotata di elevata sicurezza e tollerabilità

in corso di BIC, il fallimento virologico a RPV/TAF/FTC (senza documentazione di resistenze genotipiche), le comorbidità note e le terapie che potrebbero richiedere nel breve-medio termine, la patologia cardiovascolare di recente insorgenza e le abitudini voluttuarie (**Tabella 3**).

Tra le possibili opzioni si esclude DTG, sulla base dei dati che suggeriscono una tollerabilità neuropsichiatrica paragonabile rispetto a BIC e la possibilità di fenomeni di cross-intolleranza (4, 6).

Si opta quindi per un regime costituito da raltegravir 1.200 mg qd e FTC/TAF 200/25 mg qd.

Al *follow-up* il paziente presenta viremia stabilmen-

te soppressa e riferisce la risoluzione dei disturbi del sonno e dell'umore in circa 48 ore. I picchi ipertensivi e gli episodi tachicardici sono scomparsi ed è stato possibile sospendere la terapia antiipertensiva. Il passaggio da un regime STR all'assunzione di 3 compresse qd non rappresenta un ostacolo alla regolare aderenza alla terapia.

Conclusioni e commento

Il caso presentato dimostra come, anche in presenza di un'infezione da HIV senza complessi problemi di farmacoresistenza, il rischio di tossicità farmacologica, le comorbidità e lo stile di vita possano combinarsi in modo tale da limitare l'utilizzo della maggior parte dei regimi antiretrovirali disponibili. Raltegravir rappresenta una valida opzione terapeutica nei casi in cui sia necessario un regime antiretrovirale dotato di elevata sicurezza e tollerabilità, senza l'imperativo di un'alta barriera genetica.

Bibliografia

1. Cahn P, Sax PE, Squires K, et al. Raltegravir 1200 mg Once Daily vs 400 mg Twice Daily, With Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate, for Previously Untreated HIV-1 Infection: Week 96 Results From ONCEMRK, a Randomized, Double-Blind, Noninferiority Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018; 78(5):589–598.
2. Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 Edizione 2017.
3. European AIDS Clinical Society Guidelines Version 10.0. European AIDS Clinical Society. https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf. November 2019.
4. Hoffmann C, Schewe K, Fenske S, et al. Short-term neuropsychiatric tolerability of bictegravir combined with emtricitabine/tenofovir alafenamide in clinical practice [published online ahead of print, 2020 Apr 1]. *Antivir Ther*. 2020; 10.3851/IMP3351.
5. Hoffmann C, Schewe K, Fenske S, et al. Short-term neuropsychiatric tolerability of bictegravir combined with emtricitabine/tenofovir alafenamide in clinical practice 2019; [published online ahead of print, 2020 Apr 1]. *Antivir Ther*. 2020; 10.3851/IMP3351.
6. Kolakowska A, Maresca AF, Collins IJ, et al. Update on Adverse Effects of HIV Integrase Inhibitors. *Curr Treat Options Infect Dis* 11; 372-387. <https://doi.org/10.1007/s40506-019-00203-7>.

Commento

Il volume rappresenta uno spaccato di "vita ambulatoriale". Emerge l'attenzione che il medico infettivologo ha nei confronti del paziente con infezione da HIV. Sembra banale ma la conoscenza del paziente, laboratoristica ma anche clinica, è condizione necessaria per effettuare qualsiasi cambio di terapia antiretrovirale. Terapia antiretrovirale, che alla luce delle conoscenze attuali, deve durare per tutta la vita del paziente, e che deve essere ritagliata sulla base di diversi fattori, non solo la carica virale. Le differenze tra i singoli farmaci devono essere considerate quindi come il fattore aggiunto a nostra disposizione.

Il caso descritto rappresenta uno switch intra-classe tra inibitori della integrasi. Nel paziente la qualità del sonno determina una marcata astenia ed irritabilità, che come si evince dalla storia riportata non può dipendere totalmente dal singolo antiretrovirale, ma il profilo di tollerabilità migliore consente a raltegravir di sostituirsi al precedente terzo farmaco mantenendo la stessa efficacia.

In conclusione, solo mantenendo un'attenzione molto alta nella cura della patologia da HIV possiamo mantenere il successo virologico ottenuto nel corso di questi anni di terapia antiretrovirali.

Situazioni estreme come la pandemia che stiamo vivendo da SARS-CoV-2 possono inficiare il raggiungimento degli obiettivi 90-90-90, ma anche ostacolare il raggiungimento del quarto '90. Parametro che rimane l'obiettivo primario degli infettivologi italiani.

Raltegravir grazie al suo profilo di efficacia e tollerabilità, ma anche soprattutto con la nuova formulazione once daily, rimane un farmaco importante nella terapia antiretrovirale del nuovo decennio.

Antonio Di Biagio

MSD (Italia) s.r.l.

www.msd-italia.it • www.msdsalute.it

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice. Servizio scientifico offerto alla Classe Medica da MSD Italia s.r.l. Questa pubblicazione riassume i punti di vista e le esperienze degli autori e non necessariamente quelli della MSD Italia s.r.l..



Isentress

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o dell'infettivologo RNRL Classe H. Prezzo al pubblico: 60 cpr 400 mg, 60 cpr 600 mg: € 900,40; 60 cpr 25 mg: € 56,27; 60 cpr 100 mg: € 225,10; 60 bustine granulato 100 mg: € 307,82

Tali prezzi potrebbero essere soggetti a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.