

# Clinical cases *in hiv*

## NNRTI di nuova generazione

### 01

Nuovi NNRTI: una grande opportunità per il paziente dismetabolico

**Maria Teresa Giordani**

### 02

Efficacia e tollerabilità del regime STR con doravirina in un paziente HIV multi-experienced

**Marcello Mazzetti**

### 03

Un paziente in switch da RPV/FTC/TDF a DOR/3TC/TDF

**Antonio Albanese**

### 04

Switch a doravirina e miglioramento del profilo lipidico-metabolico

**Sergio Ferrara**

### 05

Semplificazione della ART in una paziente con lunga storia di infezione da HIV

**Benedetta Fumarola, Eugenia Quiros-Roldan**

A cura di **Cristina Gervasoni**



**Supplemento 2 Numero 3 ReAd files - Settembre 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**

# Doravirina: la nuova generazione di NNRTI

**Cristina Gervasoni**

Divisione Clinicizzata di Malattie Infettive, Ospedale L. Sacco, Milano

Data la disponibilità di più farmaci antiretrovirali che si somministrano una sola volta al giorno e di una classe quale quella degli inibitori dell'integrasi caratterizzata da ottima efficacia e tollerabilità, la sfida per sviluppare un nuovo ARV che soddisfi le esigenze dei pazienti e dei clinici è formidabile. Questo non ha però fermato la ricerca mirata sempre più a identificare regimi di trattamento semplificati e ben tollerati. Sono da poco, infatti, entrate in commercio in Italia due ulteriori opzioni terapeutiche: doravirina, come singolo farmaco e doravirina, associata a lamivudina e tenofovir disoproxil fumarato, come *fixed-dose combination*.

L'arrivo di una nuova molecola è sempre una buona notizia perché, se da un lato è vero che per il trattamento dell'infezione da HIV abbiamo oggi a disposizione numerosi farmaci appartenenti a diverse classi, dall'altro a causa di diverse limitazioni quali interazioni con altri farmaci, profilo di resistenza, problemi metabolici, ecc, l'armamentario terapeutico non è poi così ampio quanto vorremmo.

Doravirina è un analogo non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI), somministrato una volta al giorno, con pochi effetti indesiderati ed efficace sia sul virus wild-type sia sulle varianti con resistenze agli NNRTI (K103N, Y181C, G190A, ecc). È l'ultima molecola di una classe storica che conosciamo molto bene e che ha avuto, e ha tutt'oggi, un'importante rilevanza nella terapia dell'infezione da HIV.

**Rispetto agli altri NNRTI, doravirina possiede una più alta barriera genetica ed un miglior profilo metabolico che la rendono una valida alternativa per molte tipologie di pazienti**

Dall'approvazione di nevirapina, il primo NNRTI, nel 1996, i farmaci appartenenti a questa classe hanno contribuito a svolgere un ruolo fondamentale in terapia antiretrovirale, grazie ad attributi positivi tra cui potenza e lunga emivita plasmatica. **Doravirina è stato l'unico NNRTI negli ultimi anni ad avanzare con successo** attraverso lo sviluppo clinico di fase 3 fino all'approvazione. Sforzi preclinici per superare le debolezze della classe (tossicità del Sistema Nervoso Centrale con efavirenz, potenziale cardiotoxicità con rilpivirina, bassa barriera alla resistenza e potenziale per interazioni farmacologiche) sono stati fondamentali per progettare questo nuovo NNRTI, che possiede il profilo di prossima generazione desiderato con la prova definitiva fornita dagli studi clinici.

Doravirina, infatti, rispetto agli altri farmaci già presenti in commercio appartenenti a questa classe, sviluppa resistenze molto più lentamente e raramente in quanto ha un'alta barriera genetica che finora è stata più tipica di altre classi. Inoltre, non ha interazioni con cibo, inibitori di pompa protonica e antiacidi, ha un alto profilo di sicurezza dal punto di vista metabolico impattando davvero poco sul profilo lipidico e sul peso corporeo, e tutti noi sappiamo quanto ciò sia importante per la qualità della vita dei

nostri pazienti anche alla luce dei più recenti dati, che suggeriscono possibili collegamenti tra aumento di peso sia con tenofovir alafenamide sia con gli inibitori dell'integrasi.

## Dagli studi alla pratica clinica

Doravirina ha dimostrato un'efficacia simile a darunavir/ritonavir ed efavirenz in due studi di fase 3 in doppio cieco in pazienti naive: DRIVE-FORWARD e DRIVE-AHEAD.

Da sottolineare che la medesima efficacia è stata vista in differenti, per demografica e prognostica, sottopopolazioni: in particolare HIV-1 RNA al basale ( $\leq$  vs  $>100,000$  copie/mL), sesso (maschi vs femmine), razza (bianchi vs Afro Americani), etnicità, e sottotipo (B vs non-B) e, di conseguenza, fornisce una valida alternativa terapeutica per il trattamento delle persone con infezione da HIV.

Nello studio DRIVE-SHIFT è stato, invece, dimostrato come lo switch a doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil fumarato mantenga la soppressione virale; inoltre, non si è osservato né aumento di peso

**Doravirina ha dimostrato una efficacia simile a DRV/r e EFV in diverse sottopopolazioni di pazienti naive; la coformulazione risulta interessante nello switch per problemi metabolici o weight gain**

nè alterazioni del profilo lipidico. Di conseguenza, questa co-formulazione può diventare un'attraente alternativa per i pazienti che lamentano aumenti di peso o ipertrigliceridemia. Invece, nei pazienti altamente pretrattati, in terapia con un inibitore della proteasi e un inibitore dell'integrasi sulla base del profilo di resistenza e tollerabilità, in circostanze in cui l'inibitore delle proteasi debba essere evitato, doravirina, come singolo farmaco, diventa un'opzione interessante sicuramente da convalidare con uno studio clinico randomizzato.

In conclusione, nel loro insieme, gli studi DRIVE hanno dimostrato che l'efficacia e il buon profilo di safety di doravirina possono distinguerla da altri regimi, rendendola, in entrambe le formulazioni, una valida alternativa terapeutica per molte tipologie di pazienti.

## Bibliografia

1. Boyle A, Moss CE, Marzolini C, et al. Clinical pharmacodynamics, pharmacokinetics, and drug interaction profile of doravirine. *Clin Pharmacokinet* 2019; 58:1553-1565.
2. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines version 10.0. [https://www.eacsociety.org/files/2019\\_guidelines-10.0\\_final.pdf](https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf).
3. Gatell JM, Morales-Ramirez JO, Hagins DP, et al. Doravirine dose selection and 96-week safety and efficacy versus efavirenz in antiretroviral therapy-naive adults with HIV-1 infection in a phase IIb trial. *Antivir Ther* 2019; 24:425-435.
4. Johnson M, Kumar P, Molina JM, et al. Switching to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DOR/3TC/TDF) Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through 48 weeks: Results of the DRIVE-SHIFT Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019; 81:463-472.
5. Molina JM, Squires K, Sax PE, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet HIV* 2020; 7:e16-e26.
6. Orkin C, Squires K, Molina JM, et al. Doravirine/lamivudine/tenofovir DF continues to be noninferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF in treatment-naive adults with HIV-1 infection: week 96 results of the DRIVE-AHEAD trial. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5:S759.
7. Soulie C, Santoro MM, Charpentier C, et al. Rare occurrence of doravirine resistance-associated mutations in HIV-1-infected treatment-naive patients. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74(3):614-617.
8. U.S. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. [https://files.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/vguidelines/AA\\_Tables.pdf](https://files.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/vguidelines/AA_Tables.pdf).
9. Wong A, Goldstein D, Mallolas J, et al. Safety and efficacy of doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate (DOR/3TC/TDF) in treatment-naive HIV-1 infected adults with transmitted NNRTI resistance mutations. *J Int AIDS Soc* 2018; 21:46.

## Nuovi NNRTI: una grande opportunità per il paziente dismetabolico

**Maria Teresa Giordani**

U.O.C. Malattie Infettive di Vicenza, ULSS 8 Berica

Caso **01**

### Presentazione del caso, anamnesi e storia terapeutica

Il paziente di 60 anni, HIV positivo dal 1997, presenta storia di tossicodipendenza, non più attiva. Anti-HCV positivo con HCV-RNA negativo, presenta infezione da HBV pregressa con riscontro di "B occulto" e obesità (BMI 31.14). È fumatore e bevitore sopra i 40 g/die. Soffre di psoriasi guttata, ipertensione, depressione. Non ha mai presentato infezioni opportunistiche. I primi esami al riscontro della sieropositività, eseguiti nel 1997, mostravano: CD4 381 cellule/mmc, carica virale 3.690 copie/ml. Genotipo B. Questa la storia farmacologica (Figura 1):

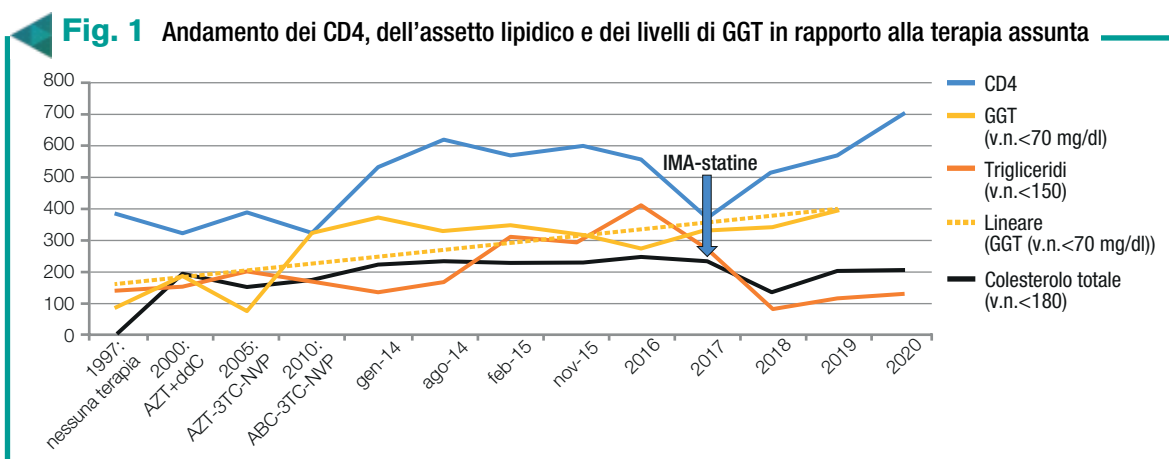
- ◀ duplice terapia con NRTI (AZT+ddC) dal 1997 al 2000.
- ◀ da 14/9/2000 inizia la triplice terapia basata su AZT + 3TC + nevirapina (NVP) e passa da CD4 322 cellule/

mmc, VL 58.831 copie/ml a CD4 388 cellule/mmc e VL < a 50 copie/ml in un anno. Poi, nel 2002 dopo una forte depressione si autosospende la terapia.

◀ Il 18/8/2004 riprende la terapia con AZT + 3TC + NVP. Nel 2010 la terapia viene cambiata con ABC/3TC e NVP. Tutti i parametri restano buoni, con CD4 503 cellule/mmc, VL < a 37 copie/ml nel 2015.

◀ Dal 2015 si registrano continuamente "blip" di viremia, (72-25-145 copie/ml), il paziente viene sottoposto a test di resistenza genotipica che evidenziano solo la presenza della mutazione E138. Si riscontrano inoltre bassi valori di vitamina D (9.5 ng/dl, v.n.) che

**Più fattori di rischio CV e un persistente stato infiammatorio sono alla base dell'evento miocardico acuto, che richiede lo switch della ART**



### DOR/3TC/TDF mantiene il controllo viroimmunologico con un basso impatto sui lipidi in assenza di tossicità epatica

viene supplementata. Trigliceridi e colesterolo, prima normali, mostrano un costante aumento. Per alterazione delle GGT viene sottoposto a Fibroscan che conferma il dato di steatosi elevata, già evidenziato da alcuni anni negli esami ecografici di follow-up.

◀ Nel 2017 in seguito ad infarto miocardico (STEMI anteriore) viene sottoposto a rivascolarizzazione mediante PTCA ed impianto di due stent medicati. Il paziente deve assumere statine, doppia antiaggregazione, doxazosina, betabloccanti.

◀ Nel corso del 2020 si eseguono nuovi test di resistenza in quanto persistono viremie sopra soglia, che danno identici risultati.

### Decisioni terapeutiche e follow-up

In questo paziente, l'inizio di una triplice terapia con DOR/3TC/TDF ci è sembrata la scelta più ragionevole (Tabella 1), con l'obiettivo di mantenere i vantaggi di una terapia con NNRTI e TDF in termini di controllo immunovirologico e dei valori di trigliceridi e colesterolo, ovviamente puntando ad un cambiamento radicale di stile di vita.

### Commento

Anche se non si può parlare di un fallimento virologico, il percorso di cura di questo paziente ha segnato un punto d'arresto al momento dell'infarto miocardico, a causa del circolo vizioso esistente tra depres-

**Tab. 1** Andamento dei parametri viro-immunologici

Tempistica	Terapia ARV	CD4 cellule/mmc	VL copie/ml
1997: alla diagnosi	Nessuna terapia	381	3690
1997-2000	AZT + ddC	322	58831
2000-2002	AZT + 3TC + NVP	388	<50
2002	Terapia autosospesa	n.d.	n.d.
2004-2010	AZT + 3TC + NVP	503	<20
2010-2017	ABC/3TC + NVP	581	<20
2017-2020	ABC/3TC + NVP	408	72-25-145
2020	DOR/3TC/TDF	In corso	In corso

sione, obesità, fumo e consumo alcolico. Lo status infiammatorio, espresso da viremie costantemente sopra soglia, potrebbe avere avuto un ruolo nello scatenare questo evento (1), ma vanno considerati i numerosi cofattori presenti (2). Il ruolo di abacavir nel rischio cardiovascolare del paziente con HIV è molto dibattuto. Non esiste una controindicazione, ma è ipotizzabile un ruolo trigger in presenza, come in questo paziente, di altri fattori di rischio (3). L'uso di NNRTI è stato associato ad un minor rischio di incremento di colesterolo e trigliceridi, nevirapina però non ha una buona indicazione nel paziente epatopatico. Lo switch a doravirina ha il privilegio di un basso impatto sui lipidi in assenza di tossicità epatica (4). TDF offre garanzie di totale sicurezza in caso di replicazione di HBV: il ruolo del B occulto nei pazienti con coinfezione HIV-HCV è stato studiato da *Fabris e coll* (5). TDF svolge inoltre una azione ipolipemizzante, che si perderebbe invece con tenofovir alafenamide. Il concomitante uso di altri farmaci non crea problemi con questo regime e la scelta di una terapia antiretrovirale in un'unica pillola è stata sicuramente utile per favorire la compliance di questo paziente.

### Bibliografia

1. Rao SG, et al. Factors Associated With Excess Myocardial Infarction Risk in HIV-Infected Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019; 81(2):224-230.
2. Mehdi Afshar JRYZ, et al. Risks of Incident Cardiovascular Disease Associated With Concomitant Elevations in Lipoprotein(a) and Low-Density Lipoprotein Cholesterol-The Framingham Heart Study. *Journal of the American Heart Association*. 2020; 73 (9) Suppl 1.DOI: 10.1016/S0735-1097(19)32323-X.
3. Alvarez A. Cardiovascular toxicity of abacavir: clinical controversy in need of a pharmacological explanation. *AIDS*. 2017 (24):31:1781-1795).
4. Rock AE, et al. Doravirine and Its Potential in the Treatment of HIV: An Evidence-Based Review of the Emerging Data. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*. 2020; 12:201-210.
5. Fabris P. Impact of Occult HBV Infection in HIV/HCV Co-Infected Patients: HBVDNA Detection in Liver Specimens and in Serum Samples. *Current HIV Research*. 2008; 6(2):173-9.

# Efficacia e tollerabilità del regime STR con doravirina in un paziente HIV multi-experienced

**Marcello Mazzetti**

AOU Careggi, Firenze, SOD Malattie Infettive e Tropicali

Caso **02**

## Introduzione

Doravirina è un farmaco della classe NNRTI recentemente introdotto in prontuario da AIFA per il trattamento dei pazienti HIV positivi. Questo antiretrovirale presenta un buon profilo di efficacia e di tollerabilità secondo gli studi clinici condotti (1, 2, 3) e può essere coformulato con lamivudina e tenofovir in una compressa giornaliera indipendentemente dal cibo. Altra caratteristica di rilievo è la scarsa interazione con altri farmaci (per esempio gli antiacidi e i gastroprotettori in genere) e l'efficacia virologica anche in presenza della più comune mutazione di resistenza agli NNRTI (K103N; Y181C).

## Presentazione, anamnesi, storia terapeutica

Paziente C.M. di sesso maschile di 56 anni, HIV positivo da oltre 30 anni, senza malattie opportunistiche maggiori. L'infezione è legata al remoto uso di stupefacenti per via venosa.

Attualmente C.M. è in buone condizioni generali, ha una vita socialmente intensa e non è dipendente da sostanze psicoattive.

Il paziente presenta diverse comorbidità:

◀ infezione da HCV remota in fase di fibrosi avanzata (F4 con cirrosi dimostrata istologicamente), non sono presenti segni di scompenso epatico. Quindici anni fa è stato intrapreso un tentativo di eradicazione con interferon pegilato subito seguito da un rebound virologico dopo la sospensione del

**Il ritardo nell'inizio della ART nel paziente con una lunga storia di HIV e con comorbidità epatica, neoplastica e CV, è dipeso dalla complessità dei regimi terapeutici, dalla stabilità dei CD4 su livelli accettabili e dalla assenza di sintomatologia HIV correlata**

trattamento. Un secondo tentativo della durata di 12 mesi in associazione a ribavirina ha indotto la soppressione stabile della viremia di HCV. La tossicità è stata tuttavia rilevante, anche se transitoria, a carico della popolazione leucocitaria polimorfonucleata.

◀ Nello stesso periodo è stata evidenziata a livello sierico e di biopsia osteomidollare la presenza di una malattia linfoproliferativa caratterizzata da doppia gammopatia monoclonale k IgA e IgG associata a plasmocitoma senza proteinuria di Bence-Jones. La stadiazione della neoplasia non ha mostrato la presenza di lesioni ossee o di danno renale pertanto, data la stabilità clinica nel tempo, è stato deciso di non iniziare alcun trattamento specifico fino ad oggi.

◀ Ipertensione arteriosa ben controllata dal trattamento farmacologico con l'associazione ramipril + amlodipina. Nessun danno d'organo apparente documentato agli esami cardiologici. Per quanto riguarda il quadro viro-immunologico

HIV correlato remoto, C.M. non ha mai presentato un grave deficit immunitario (nadir CD4=354 cellule/mmc) ma ha avuto importanti manifestazioni di intolleranza alla ART iniziata nel 1998. Il ritardo nell'inizio della terapia antiretrovirale è stato legato alla complessità dei regimi di quel periodo, alla stabilità su livelli accettabili nel numero dei linfociti CD4 ed alla assenza di sintomatologia HIV correlata.

In particolare nell'arco di dieci anni si segnalano almeno tre schemi terapeutici con NRTI e PI falliti per epatotossicità e disturbi gastro-enterici (AZT + 3TC + IDV; d4T + ddI + IDV; 3TC + ABC + LPV) e una interruzione di trattamento per disturbi neurologici imputabili all'uso di EFV. Il rebound viremico è risultato sempre elevato (>100.000 copie/mL) alla sospensione del trattamento. Nessuna evidenza di farmacoresistenza è stata tuttavia evidenziata.

Negli ultimi anni l'introduzione di schemi terapeutici più semplici con coformulazioni contenenti rilpivirina (TDF/FTC/RPV sostituito poi da TAF/FTC/RPV) ha permesso di ottenere una aderenza ottimale con una stabile soppressione della carica virale. Consensualmente il valore dei CD4 è risultato stabilmente elevato (>500 cellule/mmc) con normalizzazione del rapporto linfocitario CD4/CD8 (>1). Non sono state segnalate reazioni avverse a farmaci né danni d'organo durante questo periodo fatta eccezione per un persistente disturbo del sonno presumibilmente imputabile a rilpivirina.

## Decisioni terapeutiche e follow-up

Al fine di eliminare il citato disturbo neurologico verosimilmente legato al farmaco rilpivirina sono state prese in esame alcune ipotesi alternative di trattamento tenendo conto della esplicita richiesta da parte del paziente di poter usufruire di un regi-

## Dopo una storia terapeutica con numerosi schemi con NRTI e PI falliti per eventi avversi e l'interruzione di EFV per neurotossicità, il paziente passa a STR RPV-based e sviluppa come effetto collaterale insonnia

me STR (*single tablet regimen*) possibilmente non vincolato al pasto.

All'inizio del 2020 avevamo a disposizione tre regimi terapeutici STR di cui due a base degli inibitori della integrasi (INI) dolutegravir e bicitegravir (DTG/ABC/3TC; BIC/TAF/FTC) e uno a base del PI boosted darunavir/cobicistat (D/C/FTC/TAF). I regimi a base di INI sono stati momentaneamente accantonati per la potenziale tossicità neuropsichiatrica che, seppur raramente, è stata ampiamente descritta. L'associazione contenente darunavir è stata parimenti esclusa al momento per le possibili interferenze farmacologiche legate al booster con cobicistat.

Data la disponibilità della STR con doravirina (DOR/3TC/TDF) è stato deciso di iniziare questo nuovo trattamento e di valutare nel tempo tossicità ed efficacia viro-immunologica.

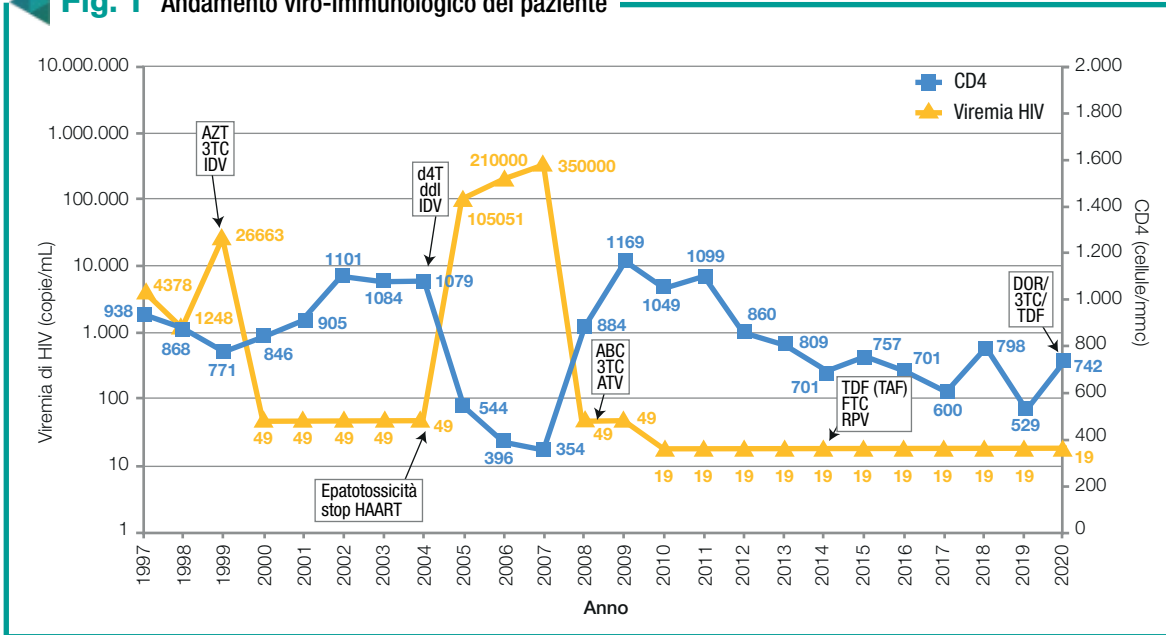
Il primo follow-up a sei mesi ha evidenziato la completa scomparsa dei disturbi del sonno in assenza di segni di tossicità metabolica a livello epato-renale. L'assetto viro-immunologico è risultato il seguente: carica virale HIV non rilevabile, CD4 = 742 cellule/mmc, CD8 = 707 cellule/mmc. L'assetto ematologico è stabile per quanto riguarda la malattia plasmacellulare.

Di seguito l'andamento viro-immunologico del paziente (**Figura 1**).

Secondo il nostro parere la coformulazione STR ha la caratteristica di migliorare sensibilmente l'aderenza terapeutica soprattutto nei pazienti complessi; inoltre risulta assolutamente sincrona,

**A sei mesi dall'inizio di DOR/3TC/TDF il follow-up ha evidenziato la scomparsa dei disturbi del sonno in assenza di segni di tossicità epato-renale e mantenendo una buona aderenza**

**Fig. 1** Andamento viro-immunologico del paziente



non potendosi verificare la condizione di assunzioni parziali dei medicinali prescritti separatamente.

**Doravirina STR mostra buona tollerabilità ed efficacia migliorando l'aderenza terapeutica nei pazienti multi-experienced e complessi**

## Conclusioni

Pur tenendo conto della brevità del follow-up, possiamo esprimere un parere inizialmente favorevole nei confronti della STR con doravirina. Il trattamento dei primi pazienti multi-experienced trattati ha sicuramente mostrato una buona tollerabilità ed efficacia

di questa coformulazione. Un periodo di osservazione protratto sarà necessario per stabilire la validità del farmaco. Infine un aspetto interessante riguarda la farmacoeconomia dato che il costo di questo regime terapeutico è sensibilmente inferiore a quello di altre STR.

## Bibliografia

1. [www.ema.europa.eu/documents/Delstrigo\\_doravirina/lamivudina/tenofovir\\_disoproxil](http://www.ema.europa.eu/documents/Delstrigo_doravirina/lamivudina/tenofovir_disoproxil)
2. <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
3. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

MSD (Italia) s.r.l.

[www.msd-italia.it](http://www.msd-italia.it) • [www.msdsalute.it](http://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 riflette i punti di vista e le esperienze degli autori  
e non necessariamente quelli della MSD Italia s.r.l..



**Pifeltra**  
doravirina



**Pifeltra**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti-Infettivologo (RNRL). Classe H. Prezzo al pubblico (IVA inclusa): 30 compresse da 100 mg € 804,33

**Delstrigo**  
doravirina/lamivudina/  
tenofovir disoproxil fumarato



**Delstrigo**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti-Infettivologo (RNRL). Classe H. Prezzo al pubblico (IVA inclusa): 100mg/300mg/245mg 30 cpr € 1.302,06

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