

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**DULOXETINA VI.REL PHARMA**

(Duloxetina)

**Vi.Rel Pharma**

**Numero di AIC: 043548**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Duloxetina Vi.Rel Pharma. Esso spiega come Duloxetina Vi.Rel Pharma è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Duloxetina Vi.Rel Pharma.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Duloxetina Vi.Rel Pharma i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Duloxetina Vi.Rel Pharma e a cosa serve?**

Duloxetina Vi.Rel Pharma è un medicinale contenente il principio attivo duloxetina ed è disponibile in capsule rigide gastroresistenti contenenti 30 mg e 60 mg di principio attivo.

Duloxetina Vi.Rel Pharma è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Cymbalta, autorizzato in Italia con procedura centralizzata. L’*European* *Public Assessment Report* (EPAR) di Cymbalta può essere consultato sul sito dell’Agenzia Europea dei medicinali (*European Medicinal Agency* – EMA) (<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid>).

Duloxetina Vi.Rel Pharma si usa negli adulti per trattare:

* la depressione;
* il disturbo d'ansia generalizzato (sensazione cronica di ansia o nervosismo);
* il dolore neuropatico diabetico.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Duloxetina Vi.Rel Pharma?**

Duloxetina Vi.Rel Pharma può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Generalmente, la dose giornaliera raccomandata per il trattamento del disturbo depressivo maggiore e del dolore neuropatico diabetico periferico è di 60 mg; per il trattamento del disturbo d'ansia generalizzato è di 30 mg. Il medico può valutare di aumentare queste dosi nei pazienti che non rispondono al trattamento.

I pazienti con problemi al fegato e con gravi problemi al rene non devono usare questo medicinale.

Duloxetina Vi.Rel Pharma non deve essere impiegato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni per il trattamento del disturbo depressivo maggiore a causa di problemi di sicurezza ed efficacia; inoltre, non ci sono dati disponibili sulla sicurezza e sull’efficacia di duloxetina per il trattamento del disturbo d’ansia generalizzato e per il trattamento del dolore neuropatico diabetico periferico nei pazienti pediatrici di età inferiore a 18 anni.

Il medicinale può essere assunto indipendentemente dal cibo.

**3) COME FUNZIONA Duloxetina Vi.Rel Pharma?**

Duloxetina Vi.Rel Pharma, il cui codice ATC è N06AX21, contiene il principio attivo duloxetina che è un inibitore combinato della ricaptazione dei neurotrasmettitori serotonina e noradrenalina. I neurotrasmettitori sono sostanze chimiche che permettono alle cellule nervose di comunicare tra di loro. L’aumento della concentrazione di queste sostanze nel sistema nervoso centrale è alla base dell’efficacia di duloxetina nelle indicazioni terapeutiche approvate.

**4) COME È STATO STUDIATO Duloxetina Vi.Rel Pharma?**

Poiché Duloxetina Vi.Rel Pharma è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Cymbalta. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Duloxetina Vi.Rel Pharma?**

Duloxetina Vi.Rel Pharma è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ Duloxetina Vi.Rel Pharma E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 13-14 luglio 2015, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Cymbalta, i benefici di Duloxetina Vi.Rel Pharma sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (classificazione provvisoria in fascia Cnn).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Duloxetina Vi.Rel Pharma?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a Duloxetina Vi.Rel Pharma.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Duloxetina Vi.Rel Pharma**

Il 26 ottobre 2015 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Duloxetina Vi.Rel Pharma.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Duloxetina Vi.Rel Pharma si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 01.09.2015.

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a Vi.Rel Pharma l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Duloxetina Vi.Rel Pharma il 26 ottobre 2015.

Duloxetina Vi.Rel Pharma può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Duloxetina Vi.Rel Pharma è un medicinale generico contenente il principio attivo duloxetina presente nel medicinale di riferimento Cymbalta, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Duloxetina Vi.Rel Pharma, il cui codice ATC è N06AX21, contiene il principio attivo duloxetina che è un inibitore combinato della ricaptazione di serotonina (5-HT) e noradrenalina (NA). Inibisce debolmente la ricaptazione della dopamina con nessuna affinità significativa per i recettori istaminergici, dopaminergici, colinergici e adrenergici. Duloxetina aumenta in maniera dose-dipendente i livelli extracellulari di serotonina e noradrenalina in varie aree cerebrali degli animali.

Duloxetina Vi.Rel Pharma è utilizzato negli adulti per il trattamento del disturbo depressivo maggiore, per il trattamento del dolore neuropatico diabetico periferico, per il trattamento del disturbo d'ansia generalizzato.

Poiché Duloxetina Vi.Rel Pharma contiene un principio attivo noto non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Cymbalta è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Duloxetina Vi.Rel Pharma e quelli del medicinale di riferimento Cymbalta.

Lo studio di bioequivalenza è stato condotto in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP).

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatorie europee competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E’ stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

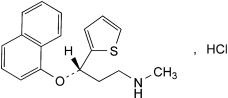
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Duloxetina Vi.Rel Pharma contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO DULOXETINA CLORIDRATO**

Nome chimico: (3*S*)-*N*-Methyl-3-(naphthalen-1-yloxy)-3-(thiophen-2-yl)propan-1-amine hydrochloride

Struttura:



Formula molecolare: C18H20ClNOS

Peso molecolare: 333.9 g/mol

# CAS: [136434-34-9]

Aspetto: polvere bianca o quasi bianca.

Solubilità: poco insolubile in acqua, molto solubile in metanolo, praticamente insolubile in esano.

Polimorfismo: il principio attivo presenta polimorfismo.

Il principio attivo duloxetina è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato ai due produttori di principio attivo proposti il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Per un produttore, tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il principio attivo è confezionato in doppia sacca di polietilene. ll periodo di retest è definito in 4 anni.

Per l’altro produttore, gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea, ad eccezione del confezionamento primario e del periodo di retest. Gli studi di stabilità eseguiti nel confezionamento proposto (sacca in polietilene per cui sono stati forniti opportuni dati) confermano un periodo di retest di 3 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Duloxetina Vi.Rel Pharma è disponibile in capsule rigide gastroresistenti contenenti 30 mg e 60 mg di duloxetina.

Le capsule da 30 mg sono di gelatina rigida numero 3, con la testa blu e il corpo bianco. Le capsule contengono granuli sferici di colore da quasi bianco a beige/salmone.

Le capsule da 60 mg sono di gelatina rigida numero 1, con la testa blu e il corpo verde. Le capsule contengono granuli sferici di colore da quasi bianco a beige/salmone.

Gli eccipienti sono i seguenti:

*capsule da 30 mg*

*granuli gastroresistenti*: ipromellosa, talco, titanio diossido, copolimero acido metacrilico-etil acrilato, trietil citrato, sfere di zucchero (amido di mais, saccarosio), saccarosio

*capsule*: gelatina, titanio diossido (E171), blu/indigo carminio (E132)

*capsule da 60 mg*

*granuli gastroresistenti*: ipromellosa, talco, titanio diossido, copolimero acido metacrilico-etil acrilato, trietil citrato, sfere di zucchero (amido di mais, saccarosio), saccarosio

*capsule*: gelatina, titanio diossido (E171), blu/indigo carminio (E132), ferro ossido giallo (E172).

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea.

Il solo eccipiente di originale animale è la gelatina; a tutti i produttori di gelatina utilizzati il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato i certificati di conformità alla Farmacopea Europea che ne certificano la sicurezza d’uso.

Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Lo scopo era quello di ottenere un medicinale bioequivalente al medicinale di riferimento Cymbalta.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di dissoluzione e al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per tutti i dosaggi del prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

Duloxetina Vi.Rel Pharma è confezionato in due tipi di blister: PVC/PVDC/Alluminio e Alluminio/alluminio. Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 2 anni senza nessuna condizione particolare di conservazione

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Duloxetina Vi.Rel Pharma è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Duloxetina Vi.Rel Pharma dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Duloxetina Vi.Rel Pharma contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Cymbalta è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Duloxetina Vi.Rel Pharma è utilizzato negli adulti per il trattamento del disturbo depressivo maggiore, il trattamento del dolore neuropatico diabetico periferico, il trattamento del disturbo d'ansia generalizzato.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA /(<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Tossicologia**

La tossicologia di duloxetina è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di duloxetina è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Duloxetina Vi.Rel Pharma contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Cymbalta autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da due studi di bioequivalenza (uno eseguito a digiuno, l’altro dopo assunzione di cibo) che hanno confrontato i profili farmacocinetici di Duloxetina Vi.Rel Pharma e quelli del medicinale di riferimento Cymbalta.

Gli studi erano caratterizzati da un appropriato disegno e sono stati condotti in accordo ai principi GCP. Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

L’utilizzo del solo dosaggio maggiore (capsule da 60 mg) per gli studi di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

1. Studio a digiuno

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, aperto, randomizzato, a dose singola (60 mg), 2-periodi, crossover condotto in 32 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno (circa 10 ore), il medicinale è stato somministrato con acqua; il digiuno è proseguito per altre 4 ore dopo la somministrazione. Un soddisfacente periodo di wash-out di 7 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 60 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di duloxetina sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite sono state: AUC0-t AUC0-12, AUC0-∞, Cmax, tmax, AUC%extr, t½. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax, AUC0-∞e AUC0-t cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

32 volontari sani sono stati arruolati negli studi. 27 soggetti hanno completato fase clinica e sono stati analizzati.

*Sicurezza*

In totale 24 soggetti manifestavano 77 eventi avversi di entità da lieve a grave. Venivano osservati 6 effetti indesiderati gravi, 3 dopo somministrazione del medicinale test (dolore addominale, nausea, vomito) e 3 dopo somministrazione del medicinale di riferimento (2 casi di nausea, sonnolenza).

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **DULOXETINA** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 569.986 | 651.766 | 87.45 | 80.65- 95.17 |
| **AUC0-∞** | 601.608 | 680.440 | 88.41 | 81.86- 93.43 |
| **Cmax** | 35.318 | 40.314 | 87.61 | 82.82- 94.39 |

1. Studio dopo somministrazione di cibo

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, aperto, randomizzato, a dose singola (60 mg), 2-periodi, crossover condotto in 32 volontari sani di entrambi i sessi. 30 minuti prima della somministrazione del medicinale, i volontari consumavano un pasto ad alto contenuto di grassi. il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 7 giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 60 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di duloxetina sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Le variabili farmacocinetiche definite sono state: AUC0-t AUC0-12, AUC0-∞, Cmax, tmax, AUC%extr, t½. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax, AUC0-∞e AUC0-t cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

32 volontari sani sono stati arruolati negli studi. 30 soggetti hanno completato fase clinica e sono stati analizzati.

*Sicurezza*

In totale 23 soggetti manifestavano 101 eventi avversi di entità da lieve a grave. Venivano osservati 2 eventi effetti indesiderati gravi, uno dopo la somministrazione del medicinale test (vomito) e uno dopo la somministrazione di medicinale di riferimento (mal di testa).

*Parametri farmacocinetici*.

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **DULOXETINA** | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 624.393 | 618.787 | 100.91 | 95.44- 106.68 |
| **AUC0-∞** | 643.942 | 638.964 | 100.78 | 95.39- 106.47 |
| **Cmax** | 39.128 | 39.543 | 98.95 | 91.67- 106.81 |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati degli studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di Duloxetina Vi.Rel Pharma è ben conosciuto.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

E’ stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di Duloxetina Vi.Rel Pharma.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi identificati importanti | Problemi epatici  Tentativo di suicidio e pensieri suicidari  Aumento dei livelli di glucosio nel sangue (iperglicemia)  Gravi reazioni cutanee con formazione di vesciche sulla pelle, nella bocca e altri parti del corpo (sindrome di Stevens-Johnson)  Sanguinamento gastrico e intestinale |
| Rischi potenziali importanti | Problemi cardiocircolatori, inclusi infarto del miocardio, collasso cardiaco, ictus cerebrale  Sanguinamento dell’intestino in pazienti che assumono FANS in associazione  Problemi renali |
| Informazioni mancanti | Informazioni sulla sicurezza e efficacia nei pazienti pediatrici  Uso in gravidanza  Sicurezza dell’uso di duloxetina in pazienti anziani (di età superiore a 75 anni) che assumono FANS in associazione |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di Duloxetina Vi.Rel Pharma sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Duloxetina Vi.Rel Pharma è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Duloxetina Vi.Rel Pharma è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Lo studio di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che Duloxetina Vi.Rel Pharma e il medicinale di riferimento Cymbalta sono bioequivalenti.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).