

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**SIMVASTATINA DEL CORNO**

(Simvastatina)

**Del Corno & Associati**

**Numero di AIC: 043280**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Simvastatina Del Corno i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Simvastatina Del Corno e a cosa serve?**

Simvastatina Del Corno è un medicinale contenente il principio attivo simvastatina ed è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 10 mg, 20 mg, 40 mg di principio attivo.

Simvastatina Del Corno è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Zocor, già autorizzato in Italia con procedura decentrata con il Regno Unito come stato di riferimento (<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>). Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di Zocor.

Simvastatina Del Corno è utilizzata:

* per abbassare il colesterolo e i trigliceridi nel sangue quando una dieta povera di grassi o altre misure (come l’esercizio fisico, la perdita di peso) non sono sufficienti.
* per abbassare la tendenza ereditaria ad elevati livelli di colesterolo nel sangue (ipercolesterolemia omozigote familiare), in associazione a dieta ed a altri trattamenti (ad esempio LDL-aferesi), o quando tali trattamenti non sono appropriati.
* per ridurre il rischio di malattie cardiache coronariche se ha un indurimento delle arterie (arteriosclerosi) o diabete, anche se i suoi livelli di colesterolo sono normali, associato a dieta e ad altri trattamenti.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Simvastatina Del Corno?**

Simvastatina Del Corno può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose raccomandata giornaliera varia tra 5 mg e 80 mg somministrati in dose singola alla sera. Il medico stabilirà la dose ottimale in base alla patologia e alla condizioni cliniche del paziente.

Per i bambini le dosi possono essere ridotte in funzione dell’età.

**3) COME FUNZIONA Simvastatina Del Corno?**

Simvastatina Del Corno, il cui codice ATC è C10AA01, contiene il principio attivo simvastatina che appartiene alla classe degli inibitori dell’enzima HMG-CoA reduttasi. Questo enzima favorisce la sintesi del colesterolo nell’organismo. La simvastatina, inibendolo, blocca di conseguenza l’aumento dei livelli di colesterolo nel sangue.

**4) COME È STATO STUDIATO Simvastatina Del Corno?**

Poiché Simvastatina Del Corno è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Zocor. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Simvastatina Del Corno?**

Simvastatina Del Corno 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’ Simvastatina Del Corno E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 19-21 gennaio 2015, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Zocor, i benefici di Simvastatina Del Corno 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 (A con nota 13; la nota definisce i pazienti per i quali il medicinale è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Simvastatina Del Corno?**

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 Simvastatina Del Corno.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Simvastatina Del Corno**

Il 13 luglio 2015 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Simvastatina Del Corno.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Simvastatina Del Corno, 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 30.07.2015.

**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 Del Corno e Associati l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Simvastatina Del Corno il 13 luglio 2015.

Simvastatina Del Corno 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.

Simvastatina Del Corno è un medicinale generico contenente un principio attivo, simvastatina, presente nel medicinale di riferimento Zocor, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Simvastatina Del Corno, il cui codice ATC è C10AA01, contiene il principio attivo simvastatina che appartiene alla classe degli inibitori dell’enzima HMG-CoA reduttasi (3 idrossi-3 metilglutaril CoA reduttasi). Questo enzima catalizza la conversione dell’HMG-CoA in mevalonato, una reazione precoce e limitante nella biosintesi del colesterolo.

Simvastatina riduce i livelli plasmatici di colesterolo a bassa densità (C-LDL) sia normali che elevati. Il C-LDL si forma a partire dalla proteina a densità molto bassa (VLDL) e viene catabolizzato principalmente dal recettore LDL ad alta affinità. Il meccanismo di riduzione dei livelli di C-LDL può coinvolgere sia la riduzione della concentrazione di colesterolo VLDL (C-VLDL) che l’induzione del recettore LDL portando ad una riduzione della produzione e ad un aumento del catabolismo del C-LDL. Inoltre, la simvastatina aumenta moderatamente i livelli di colesterolo ad alta densità (C-HDL). Il risultato globale è una riduzione dei rapporti colesterolo totale/C-HDL e C-LDL/C-HDL.

Simvastatina Del Corno è indicato nel trattamento di:

*Ipercolesterolemia*

* Trattamento della ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista, come integratore della dieta, quando la risposta alla dieta e ad altri trattamenti non farmacologici (es., esercizio fisico, riduzione del peso corporeo) è inadeguata.
* Trattamento della ipercolesterolemia familiare omozigote come integratore della dieta e di altri trattamenti ipolipemizzanti (es. LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono appropriati.

*Prevenzione cardiovascolare*

* Riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare in pazienti con malattia aterosclerotica cardiovascolare manifesta o diabete mellito, con livelli di colesterolo normali o aumentati, come coadiuvante per la correzione di altri fattori di rischio e di altre terapie cardioprotettive.

Poiché Simvastatina Del Corno contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Zocor 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 Simvastatina Del Corno e quelli del medicinale di riferimento Zocor autorizzato in Italia.

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.

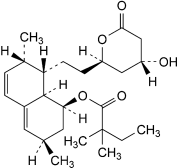
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Simvastatina Del Corno contiene principi attivi noti presenti in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO SIMVASTATINA**

Nome chimico: (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethylbutanoate

Struttura:



Formula molecolare: C25H38O5

Peso molecolare: 418.57 g/mol

CAS: [79902-63-9]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca leggermente igroscopica

Solubilità: praticamente insolubile in acqua, solubile in cloruro di metilene, facilmente solubile in etanolo 96%.

Polimorfismo: simvastatina non mostra polimorfismo.

Il principio attivo simvastatina è presente in Farmacopea Europea; sono stati proposti due produttori di principio attivo: uno ha presentato un ASMF, per il secondo il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Nel primo caso, la sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e degli intermedi di sintesi.

I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllati con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento consiste in una sacca in polietilene posta in un contenitore in alluminio laminato; tra i due contenitori è introdotto gel di silice.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 48 mesi.

Nel secondo caso, tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il principio attivo è confezionato in una sacca in polietilene chiara posta in una sacca in polietilene scura; tra le due sacche è posto del gel di silice. Il periodo di retest è definito in 2 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Simvastatina Del Corno è disponibile in compresse rivestite con film contenenti 10 mg, 20 mg, 40 mg di principio attivo.

Le compresse da 10 mg sono ovali, biconvesse, di color arancio-chiaro e incise su un lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Le compresse da 20 mg sono ovali, biconvesse, di colore marrone chiaro.

Le compresse da 40 mg, compresse ovali, biconvesse, di color rosso.

Gli eccipienti sono:

*Nucleo della compressa*: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina (E460), amido pregelatinizzato, butilidrossianisolo (E320), acido ascorbico (E300), acido citrico (E330), silice colloidale anidra (E551), talco (E553b), magnesio stearato (E470b).

*Rivestimento:* ipromellosa (E464), ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172), trietilcitrato (E1505)

titanio biossido (E171), talco (E553b), povidone (E1201).

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione dei coloranti (ferro ossido rosso e ferro ossido giallo), le cui monografie sono presenti nella farmacopea degli Stati Uniti (USP).

Il solo eccipiente di originale animale è il lattosio; è stata fornita una dichiarazione che nella sua produzione sono utilizzati animali sani della stessa qualità utilizzata per il consumo umano.

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 Zocor autorizzato in Italia.

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**

Simvastatina Del Corno è confezionato in blister trasparente di PVC/PVDC/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 3 anni con conservazione a temperatura non superiore a 25°C

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Simvastatina Del Corno contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Sivastin è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Simvastatina Del Corno è indicato nel trattamento di:

*Ipercolesterolemia*

* Trattamento della ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista, come integratore della dieta, quando la risposta alla dieta e ad altri trattamenti non farmacologici (es., esercizio fisico, riduzione del peso corporeo) è inadeguata.
* Trattamento della ipercolesterolemia familiare omozigote come integratore della dieta e di altri trattamenti ipolipemizzanti (es. LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono appropriati.

*Prevenzione cardiovascolare*

* Riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare in pazienti con malattia aterosclerotica cardiovascolare manifesta o diabete mellito, con livelli di colesterolo normali o aumentati, come coadiuvante per la correzione di altri fattori di rischio e di altre terapie cardioprotettive.

**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 simvastatina è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di simvastatina è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Simvastatina Del Corno contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Zocor autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di Simvastatina Del Corno e quelli del medicinale di riferimento Zocor autorizzato in Italia.

Lo studio era caratterizzato da un appropriato disegno ed è stato condotto in accordo ai principi GCP. Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

L’utilizzo del solo dosaggio maggiore (compresse da 40 mg) per lo studio di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, controllato, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto in 50 volontari sani, maschi e femmine, con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, 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 36 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici del principio attivo simvastatina e del suo metabolita -idrossi-simvastatina sono stati determinati mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

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

Risultati

50 volontari sani sono stati arruolati nello studio. Tutti i soggetti hanno completato lo studio e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **SIMVASTATINA** | | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]]** | **T/R Ratio** | | **90% C.I.** |
| **AUCT** | 29.087 | 28.488 | 102.10 | | 91.81-113.55 |
| **AUC0-∞** | 31.43 | 30.69 | 102.63 | | 92.25-114.17 |
| **Cmax** | 5.962 | 6.488 | 91.89 | | 83.25-101.42 |
| **-IDROSSI-SIMVASTATINA** | | | | | |
| **Parametro** | **Test [LSM]** | **Reference [LSM]]** | | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUCT** | 18.220 | 17.640 | | 104.35 | 94.05-115.78 |
| **AUC0-∞** | 21.000 | 20.920 | | 100.38 | 87.81-114.76 |
| **Cmax** | 1.723 | 1.700 | | 101.35 | 92.41-111.16 |

*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 Simvastatina Del Corno è ben conosciuti.

**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 Simvastatina Del Corno.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Aumento persistente delle transaminasi  Malattia polmonare interstiziale, specialmente a seguito di terapia a lungo termine  Miopatia/rabdomiolisi, rischio aumentato per assunzione concomitante di simvastatina (soprattutto ad alti dosaggi) con   * gemfibrozil, ciclosporina e danazolo * altri fibrati (fenofibrato) * amiodarone o verapamil * diltiazem o amlodipina * acido fusidico * potenti inibitori del CYP3A4 (per esempio itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi HIV – come nelfinavir, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone)   - succo di pompelmo  - inibitori della HMG-CoA reduttasi  - niacina (acido nicotinico) / laropiprant |
| Rischi importanti potenziali | Aumento della glicemia |
| Informazioni mancanti | Uso in età pediatrica:   * pazienti di età <18 anni per periodi di trattamento (durata superiore a 48 mesi) * pazienti di età inferiore ai 10 anni di età, nei bambini in età pre-puberale e ragazze pre-menarca.   Uso in gravidanza e allattamento. |

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 Simvastatina Del Corno sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Simvastatina Del Corno è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

In accordo alla normativa vigente, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) si è impegnato a presentare il Foglio Illustrativo redatto in conformità al modello (modello QRD) redatto secondo il formato europeo leggibile per il paziente, confermato dai risultati del test di leggibilità che sarà condotto in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i.

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

La qualità di Simvastatina Del Corno 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 Simvastatina Del Corno e il medicinale di riferimento Zocor autorizzato in Italia 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>).