

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Obgemsa 75 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di vibegron.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 1,5 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film, ovale, verde chiaro, con impresso V75 su un lato e liscia sull'altro. La dimensione della compressa è di circa 9 mm (lunghezza) x 4 mm (larghezza) x 3 mm (altezza).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Obgemsa è indicato nel trattamento sintomatico di pazienti adulti con sindrome della vescica iperattiva (overactive bladder - OAB).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di 75 mg una volta al giorno.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di vibegron per i pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa ($15 \text{ mL/min} < \text{GFR} < 90 \text{ mL/min}$ (velocità di filtrazione glomerulare) e pazienti che non hanno necessità di dialisi). Vibegron non è stato studiato in pazienti con malattia renale allo stadio terminale ($\text{GFR} < 15 \text{ mL/min}$ con o senza emodialisi) e pertanto non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di vibegron per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A e B). Vibegron non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C) e pertanto non è raccomandato in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di vibegron nei bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Somministrazione orale, con o senza cibo. La compressa deve essere deglutita con un bicchiere d'acqua.

Le compresse rivestite con film da 75 mg di Obgemsa possono anche essere frantumate, mescolate con un cucchiaino (circa 15 mL) di cibo morbido (ad esempio purea di mele) e assunte immediatamente con un bicchiere d'acqua.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Pazienti con ostruzione allo svuotamento vescicale e pazienti che assumono medicinali antimuscarinici per l'OAB

Sono stati riportati casi di ritenzione urinaria tra i pazienti che assumevano vibegron. Il rischio di ritenzione urinaria può essere aumentato nei pazienti con ostruzione allo svuotamento vescicale e anche nei pazienti che assumono un medicinale antagonista muscarinico in concomitanza con il trattamento con vibegron. I segni e i sintomi di ritenzione urinaria devono essere monitorati prima e durante il trattamento con vibegron, in particolare nei pazienti con ostruzione allo svuotamento vescicale clinicamente significativa, nei pazienti con condizioni che predispongono all'ostruzione allo svuotamento vescicale e nei pazienti che assumono un medicinale antagonista muscarinico in concomitanza con vibegron.

Vibegron deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano ritenzione urinaria.

Eccipienti

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè, è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Vibegron è un substrato per il citocromo P450 (CYP) 3A4, per molteplici enzimi UGT e per la pompa di efflusso glicoproteina P (P-gp).

Medicinali che influenzano l'esposizione a vibegron

Inibitori di CYP3A4/P-gp

L'esposizione a vibegron (AUC) è aumentata di 2,1 e 1,6 volte in presenza degli inibitori forte e moderato di CYP3A/P-gp ketoconazolo e diltiazem, rispettivamente, in volontari sani. Non è necessario alcun aggiustamento della dose quando vibegron è assunto in associazione con inibitori forti e moderati del CYP3A e/o della P-gp.

Induttori del CYP3A4/P-gp

L'AUC di vibegron non è stata influenzata dalla somministrazione di dosi ripetute di rifampicina, un forte induttore del CYP3A/P-gp, in volontari sani, mentre la C_{max} di vibegron era superiore dell'86%. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di vibegron quando somministrato con induttori del CYP3A o della P-gp.

Effetto di vibegron su altri medicinali

Una singola dose di 100 mg di vibegron ha aumentato la C_{max} e l'AUC rispettivamente del 21% e dell'11% del substrato della P-gp digossina in volontari sani. La concentrazione sierica di digossina deve essere monitorata e utilizzata per la titolazione del dosaggio di digossina per ottenere l'effetto clinico desiderato.

Deve essere tenuto in considerazione il potenziale di interazione di vibegron con la P-gp quando assunto in associazione con substrati sensibili della P-gp con indice terapeutico ristretto, ad esempio dabigatran etexilato, apixaban o rivaroxaban.

Vibegron è un inibitore di OCT1 in vitro. Questa interazione non è stata studiata *in vivo* e la rilevanza clinica non è attualmente nota.

Interazioni farmacodinamiche

La co-somministrazione di vibegron con metoprololo, un beta-bloccante rappresentativo, o amlodipina, un vasodilatatore rappresentativo, non ha determinato una diminuzione o un aumento clinicamente significativo della pressione arteriosa sistolica (PAS) rispetto al solo metoprololo o alla sola amlodipina.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Vibegron non è raccomandato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di vibegron in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Vibegron non è raccomandato durante la gravidanza.

Quando viene pianificata o clinicamente confermata una gravidanza, il trattamento con vibegron deve essere interrotto e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.

Allattamento

Non è noto se vibegron e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

I dati preclinici disponibili negli animali hanno mostrato l'escrezione di vibegron/metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Vibegron non deve essere somministrato durante l'allattamento.

Fertilità

L'effetto di vibegron sulla fertilità umana non è stato stabilito. Gli studi sugli animali non hanno mostrato effetti sulla fertilità nei ratti né maschi né femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Obgemma non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate includono infezione delle vie urinarie (6,6%), cefalea (5,0%), diarrea (3,1%), nausea (3,0%).

La frequenza delle reazioni avverse al farmaco che hanno portato all'interruzione del trattamento è dello 0,9%. Le reazioni avverse più comuni che portano all'interruzione del trattamento sono: cefalea (0,5%), stipsi, diarrea, nausea ed eruzione cutanea (0,2% ciascuno).

Tabella delle reazioni avverse

La tabella sottostante elenca le reazioni avverse osservate con vibegron ottenute dallo studio di fase 3 di 12 settimane, dallo studio di fase 3 di estensione a lungo termine e dai dati post-marketing.

La frequenza delle reazioni avverse è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse segnalate per vibegron 75 mg

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezioni del tratto urinario	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
Patologie vascolari	Vampata di calore	Non comune
Patologie gastrointestinali	Stipsi, diarrea, nausea	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ^a	Non comune
Patologie renali e urinarie	Ritenzione urinaria ^b	Non comune
Esami diagnostici	Volume urinario residuo aumentato	Comune

^a include eruzione cutanea pruriginosa ed esantema eritematoso

^b include sforzo urinario

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di sovradosaggio in un intervallo di dosi compreso tra 100 e 375 mg al giorno. Tutti gli eventi avversi osservati in seguito al sovradosaggio segnalato erano non gravi. Gli eventi avversi segnalati sono stati disturbi gastrointestinali, cefalea e dispnea. In caso di sospetto sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Urologici, farmaci per la frequenza urinaria e l'incontinenza, ATC code: G04BD15

Meccanismo d'azione

Vibegron è un agonista potente e selettivo del recettore beta-3 adrenergico umano rispetto a β_1 -AR e β_2 -AR. L'attivazione del recettore beta-3 adrenergico situato nel muscolo detrusore della vescica

aumenta la capacità della vescica rilassando la muscolatura liscia del detrusore durante il riempimento della vescica.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di vibegron 75 mg è stata valutata in uno studio di fase 3, di 12 settimane, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo e con controllo attivo (EMPOWUR) in pazienti con OAB con sintomi di urgenza e frequenza urinaria con o senza incontinenza urinaria da urgenza (UII). I pazienti sono stati randomizzati 5:5:4 a ricevere vibegron 75 mg, placebo o tolterodina ER 4 mg per via orale, una volta al giorno per 12 settimane. Per l'ingresso nello studio, i pazienti dovevano avere sintomi di OAB da almeno 3 mesi con una media di 8 o più minzioni al giorno e almeno 1 UII al giorno, o una media di 8 o più minzioni al giorno e una media di almeno 3 episodi di urgenza al giorno. L'UII è stata definita come perdita di urina di qualsiasi quantità perché il paziente ha sentito il bisogno o la necessità di urinare immediatamente. La popolazione dello studio comprendeva pazienti naïve a medicinali per la OAB e pazienti che avevano ricevuto una precedente terapia con medicinali per la OAB. Un totale di 1 518 pazienti è stato randomizzato: 547 soggetti sono stati randomizzati al gruppo vibegron, 540 al gruppo placebo e 431 al gruppo tolterodina. Di questi 1 518 pazienti, 54 pazienti (10,0%) trattati con placebo e 45 pazienti (8,2%) trattati con vibegron 75 mg hanno abbandonato lo studio. Il principale motivo di interruzione della partecipazione allo studio clinico è stato il ritiro del consenso (3,9% nel gruppo placebo e 2,6% nel gruppo vibegron).

Gli endpoint co-primari erano la variazione rispetto al basale del numero medio giornaliero di minzioni e del numero medio giornaliero di episodi di UII alla settimana 12. Gli endpoint secondari importanti includevano la variazione rispetto al basale del numero medio giornaliero di episodi di urgenza, il numero medio giornaliero di episodi di incontinenza totale, il volume medio di svuotamento per minzione, la % di pazienti con $\geq 75\%$ e il 100% di riduzione del numero medio giornaliero di episodi di UII e il punteggio del dominio di coping del questionario sulla vescica iperattiva (OAB-q LF).

Un totale di 1 515 pazienti ha ricevuto almeno una dose giornaliera di placebo (n=540), vibegron 75 mg (n=545) o controllo attivo (n=430). La maggior parte dei pazienti era di origine caucasica (78%) e di sesso femminile (85%) con un'età media di 60 (intervallo da 18 a 93) anni, il 77% dei pazienti presentava UII (OAB Wet). La percentuale di pazienti al basale di età superiore a 65 anni era del 42,6% e di età superiore a 75 anni era del 12,1%.

Vibegron 75 mg si è dimostrato efficace nel trattamento dei sintomi di OAB entro 2 settimane e l'efficacia è stata mantenuta per tutto il periodo di trattamento di 12 settimane (i risultati sono presentati di seguito nella Tabella 2).

Tabella 2: Valore basale medio e variazione rispetto al basale alla settimana 12 per frequenza di minzione, episodi di incontinenza urinaria da urgenza, episodi di urgenza, episodi di incontinenza totale e volume di svuotamento per minzione

Parametro	Placebo	Vibegron 75 mg	Tolterodina ER 4 mg
Numero medio giornaliero di minzioni ^a			
Valore basale medio (n)	11,8 (520)	11,3 (526)	11,5 (417)
Variazione rispetto al basale ^b (n)	-1,3 (475)	-1,8 (492)	-1,6 (378)
Differenza verso placebo	-0,5		-0,3
Intervallo di confidenza al 95%	-0,8, -0,2		-0,6, 0,1
Valore p	<0,001 ^{d, e}		0,0988
Numero medio giornaliero di episodi UII ^c			
Valore basale medio (n)	3,5 (405)	3,4 (403)	3,4 (319)
Variazione rispetto al basale ^b (n)	-1,4 (372)	-2,0 (383)	-1,8 (286)
Differenza verso placebo	-0,6		-0,4
Intervallo di confidenza al 95%	-0,9, -0,3		-0,7, -0,1
Valore p	<0,0001 ^{d, e}		0,0123
Numero medio giornaliero di episodi di “necessità di urinare immediatamente” (urgenza) ^a			
Valore basale medio (n)	8,1 (520)	8,1 (526)	7,9 (417)
Variazione rispetto al basale ^b (n)	-2,0 (475)	-2,7 (492)	-2,5 (378)

Differenza verso placebo	-0,7		-0,4
Intervallo di confidenza al 95%	-1,1, -0,2		-0,9, 0,0
Valore p	0,002 ^{d e}		0,0648
Numero medio giornaliero di episodi di incontinenza totale^c			
Valore basale medio (n)	4,2 (405)	4,1 (403)	4,1 (319)
Variazione rispetto al basale ^b (n)	-1,6 (372)	-2,3 (383)	-2,0 (286)
Differenza verso placebo	-0,7		-0,5
Intervallo di confidenza al 95%	-1,0, -0,4		-0,8, -0,1
Valore p	<0,0001 ^{d e}		0,0074
Volume medio di svuotamento (mL) per minzione ^a			
Valore basale medio (n)	148 (514)	155 (524)	147 (415)
Variazione rispetto al basale ^b (n)	2 (478)	24 (490)	16 (375)
Differenza verso placebo	21		13
Intervallo di confidenza al 95%	14, 28		9, 22
Valore p	<0,0001 ^{d e}		<0,001

^a Popolazione FAS: set di analisi completo. Tutti i pazienti randomizzati con OAB che hanno assunto almeno 1 dose del trattamento in studio in doppio cieco e hanno avuto almeno una variazione valutabile rispetto alla misurazione della minzione al basale.

^b Media dei minimi quadrati corretta per trattamento, basale, tipo di OAB (solo per analisi su FAS), sesso, regione geografica, visita dello studio e visita dello studio per termine di interazione di trattamento.

^c Popolazione FAS-I: utilizzata per gli endpoint di incontinenza e includeva pazienti nella popolazione FAS con OAB Wet all'ingresso nello studio che presentavano almeno 1 variazione valutabile rispetto alla misurazione dell'UUI al basale.

^d Statisticamente significativo.

^e Parametri inclusi nella procedura di test multipli. Il test di ipotesi è stato eseguito solo per vibegron-placebo.

Ulteriori endpoint secondari chiave includevano la percentuale di pazienti con una riduzione alla settimana 12 rispetto al basale del numero medio giornaliero di episodi di UUI $\geq 75\%$ o 100% . I risultati sono presentati di seguito (Tabella 3).

Tabella 3: Analisi di efficacia secondaria: analisi dei rispondenti al 75% ed al 100% all'incontinenza urinaria da urgenza alla settimana 12 – FAS-I (ha incluso pazienti nella popolazione FAS con OAB Wet all'inizio dello studio che avevano almeno 1 cambiamento valutabile rispetto alla misurazione UII al basale)

Statistica	Placebo N=405	Vibegron 75 mg N=403	Tolterodina ER 4 mg N=319
Soggetti con almeno il 75% di riduzione dell'UII dal basale alla settimana 12			
Stimato* n (%)	133 (32,8)	199 (49,3)	135 (42,2)
Attivo-Placebo^a			
Differenza CMH		16,5	9,4
IC 95%		[9,7; 23,4]	[2,1; 16,7]
Valore p		< 0,0001 ^{b c}	0,0120
Soggetti con il 100% di riduzione dell'UII dal basale alla settimana 12			
Stimato* n (%)	77 (19,0)	102 (25,3)	67 (20,9)
Attivo-Placebo^a			
Differenza CMH		6,3	1,9
IC 95%		[0,4; 12,1]	[-4,1; 7,8]
Valore p		0,0360 ^{b c}	0,5447

Note: l'imputazione multipla è stata utilizzata per imputare valori mancanti per qualsiasi motivo nelle settimane analizzate.

Le frequenze presentate e il denominatore utilizzato per la percentuale erano basati su soggetti in FAS-I e trattamento randomizzato.

*La proporzione stimata utilizza la procedura SAS MIANALYZE con stima dell'effetto di imputazione multipla standard.

^a La differenza di proporzione e il corrispondente IC e il valore p sono stati calcolati utilizzando la stima della differenza di rischio di Cochran-Mantel-Haenszel stratificata per sesso (femmina vs maschio), con pesi proposti da Greenland e Robins.

^b Statisticamente significativo.

^c Confronti inclusi nella procedura di test multipli. I confronti tra tolterodina ER e placebo sono considerati descrittivi.

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Obgemsa 75 mg sono state valutate fino a 52 settimane in uno studio di estensione di fase 3 in 505 pazienti che avevano completato lo studio di fase 3 di 12 settimane (EMPOWUR).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Obgemsa in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel "Trattamento dell'iperattività detrusoriale neurogena" (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La C_{max} e l'AUC medie di vibegron sono aumentate in modo più che proporzionale alla dose fino a 600 e 400 mg rispettivamente dopo dose singola e ripetuta. Le concentrazioni allo stato stazionario vengono raggiunte entro 7 giorni dalla somministrazione una volta al giorno. Il rapporto medio di accumulo (Rac) è stato 1,7 per C_{max} e 2,4 per AUC_{0-24 ore}. Il T_{max} mediano di vibegron è di circa 1-3 ore.

La somministrazione orale di una compressa rivestita con film di vibegron da 75 mg frantumata e mescolata con 15 mL di purea di mele non ha prodotto cambiamenti clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di vibegron rispetto alla somministrazione di una compressa rivestita con film di

vibegron intatta da 75 mg. Pertanto, vibegron può essere frantumato per la somministrazione in alimenti morbidi.

Effetti del cibo

La co-somministrazione di una compressa da 75 mg con un pasto ad elevato contenuto di grassi ha ridotto la C_{max} e l'AUC di vibegron rispettivamente del 63% e del 37%. L'effetto del cibo sembrava essere minore allo stato stazionario (AUC invariata e C_{max} inferiore del 30%). Negli studi di fase 3 che hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza, vibegron è stato somministrato con o senza cibo. Vibegron può dunque essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Il volume medio apparente di distribuzione dopo somministrazione orale è di 9 120 litri. Il legame di vibegron con le proteine del plasma umano è di circa il 50%. Il rapporto medio di concentrazione sangue-plasma è di 0,9.

Biotrasformazione

Vibegron viene metabolizzato tramite ossidazione e glucuronidazione diretta ma il metabolismo non è la principale via di eliminazione. Vibegron è il principale componente circolante dopo una singola dose di ^{14}C -vibegron. È stato osservato un metabolita maggiore nel plasma umano e si tratta di un glucuronide di fase II che rappresenta dal 12 al 14% dell'esposizione totale. Tutti gli enzimi UGT ricombinanti valutati *in vitro* hanno dimostrato un certo metabolismo di vibegron (principalmente, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B10, UGT2B15).

Sebbene gli studi *in vitro* suggeriscano un ruolo del CYP3A4 nel metabolismo ossidativo di vibegron, i risultati *in vivo* indicano che questi isoenzimi svolgono un ruolo limitato nell'eliminazione complessiva.

Eliminazione

I valori medi di emivita terminale ($t_{1/2}$) dopo somministrazione di dosi multiple sono da 59 a 94 ore in soggetti giovani e anziani, e l'emivita effettiva è di circa 31 ore in tutte le popolazioni.

Dopo la somministrazione orale di 100 mg di ^{14}C -vibegron a volontari sani, circa il 59% della dose radiomarcata è stata recuperata nelle feci e il 20% nelle urine. Vibegron invariato rappresentava la maggior parte della radioattività escreta (54 e 19% del radiomarcato nelle feci e nelle urine, rispettivamente). La maggior parte della dose recuperata nelle feci è probabilmente principio attivo non assorbito. L'escrezione urinaria del principio attivo è la principale via di eliminazione (circa il 50% di vibegron assorbito). Anche l'escrezione biliare del principio attivo immutato può contribuire all'eliminazione, mentre il metabolismo epatico sembra svolgere un ruolo minore.

Compromissione renale

Rispetto ai volontari con funzione renale normale ($GFR \geq 90$ mL/min), la somministrazione di una dose singola di 100 mg di vibegron ha aumentato la C_{max} e l'AUC medie di:

- 1,6 e 2,1 volte, rispettivamente, nei volontari con compromissione renale lieve ($60 \leq GFR < 90$ mL/min),
- 2,0 e 1,6 volte, rispettivamente, nei volontari con compromissione renale moderata ($30 \leq GFR < 60$ mL/min)
- 1,8 e 1,2 volte, rispettivamente, nei volontari con compromissione renale severa ($GFR < 30$ mL/min)

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di vibegron per i pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa ($15 \text{ mL/min} < GFR < 90 \text{ mL/min}$ e che non richiedono dialisi). Vibegron non è stato studiato in pazienti con malattia renale allo stadio terminale ($GFR < 15 \text{ mL/min}$ con o senza emodialisi) e pertanto non è raccomandato in questi pazienti.

Compromissione epatica

Rispetto ai volontari con funzionalità epatica normale, la somministrazione di una dose singola di 100 mg di vibegron ha aumentato la C_{max} e l'AUC medie di

- 1,3 e 1,3 volte, rispettivamente, nei volontari con compromissione epatica moderata (Child-Pugh Classe B)

Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di vibegron per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (Child-Pugh A e B). Vibegron non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C) e pertanto non è raccomandato in questa popolazione di pazienti.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati di farmacocinetica in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Altre popolazioni speciali

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di vibegron in base all'età (intervallo studiato: da 18 a 93 anni), genere o etnia.

Il peso (intervallo studiato: da 39 a 161 kg) ha avuto un effetto modesto sulla clearance e sul volume centrale di distribuzione nell'analisi farmacocinetica della popolazione. L'aumento delle esposizioni a vibegron derivante da differenze di peso non è considerato clinicamente significativo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Vibegron ha mostrato una potenza *in vitro* su β_3 -AR rispettivamente di 9 e 78 volte inferiore nei conigli e nei ratti rispetto all'uomo. Pertanto, i margini di sicurezza per i potenziali effetti mediati da β_3 -AR sullo sviluppo o sulla riproduzione sono di conseguenza più bassi rispetto agli effetti non correlati a β_3 -AR.

Studi sugli animali non hanno mostrato effetti sullo sviluppo embrio-fetale di vibegron durante il periodo di organogenesi a esposizioni (AUC) di circa 275 volte e 285 volte superiori all'esposizione clinica alla dose raccomandata nell'uomo (RHD) di 75 mg/die di vibegron, rispettivamente nei ratti e nei conigli. Ossificazione scheletrica fetale ritardata e riduzione del peso corporeo fetale sono state osservate nei conigli a circa 898 volte l'esposizione clinica (AUC) alla RHD, in presenza di tossicità materna. Nei ratti trattati con vibegron durante la gravidanza e l'allattamento, non sono stati osservati effetti sulla prole a 89 volte l'esposizione clinica alla RHD. La tossicità per lo sviluppo è stata osservata nella prole a circa 458 volte l'esposizione clinica (AUC) alla RHD, in presenza di tossicità materna.

Quando una singola dose orale di vibegron radiomarcato è stata somministrata a ratti in allattamento postnatale, è stata osservata radioattività nel latte.

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità nei ratti maschi o femmine a dosi fino a 300 mg/kg/giorno, associati ad un'esposizione sistemica (AUC) almeno 275 volte superiore rispetto a quella degli esseri umani trattati con la dose raccomandata nell'uomo (RHD) di 75mg/die. Tossicità generale, diminuzione della fecondità e diminuzione della fertilità sono state osservate nei ratti femmine alla dose di 1 000 mg/kg/giorno, associate a un'esposizione sistemica stimata 1 867 volte più elevata (AUC) rispetto all'uomo trattato con la dose raccomandata nell'uomo (RHD) di 75 mg al giorno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Mannitolo
Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132)
Ipromellosa (E464)
Ossido di ferro giallo (E172)
Lattosio monoidrato
Titanio biossido (E171)
Triacetina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in HDPE bianco, quadrato o rotondo rispettivamente chiuso con un tappo in polipropilene (PP) a prova di bambino e una guarnizione interna contenente uno strato di polietilene (PE) a contatto con le compresse. Ogni flacone contiene 7, 30 o 90 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1822/001 7 compresse rivestite con film in flacone rotondo
EU/1/24/1822/002 30 compresse rivestite con film in flacone rotondo
EU/1/24/1822/003 90 compresse rivestite con film in flacone rotondo
EU/1/24/1822/004 7 compresse rivestite con film in flacone quadrato
EU/1/24/1822/005 30 compresse rivestite con film in flacone quadrato
EU/1/24/1822/006 90 compresse rivestite con film in flacone quadrato

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 giugno 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

PATHEON FRANCE
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Francia

PIRAMAL PHARMA SOLUTIONS (DUTCH) B.V.
Bargelaan 200
Leiden, 2333 CW
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Obgemsa 75 mg compresse rivestite con film
vibegron

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di vibegron.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

7 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1822/001 7 compresse rivestite con film in flacone rotondo
EU/1/24/1822/002 30 compresse rivestite con film in flacone rotondo
EU/1/24/1822/003 90 compresse rivestite con film in flacone rotondo
EU/1/24/1822/004 7 compresse rivestite con film in flacone quadrato
EU/1/24/1822/005 30 compresse rivestite con film in flacone quadrato
EU/1/24/1822/006 90 compresse rivestite con film in flacone quadrato

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Obgemsa

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Obgemsa 75 mg compresse rivestite con film
vibegron

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di vibegron.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

7 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1822/001 7 compresse rivestite con film in flacone rotondo
EU/1/24/1822/002 30 compresse rivestite con film in flacone rotondo
EU/1/24/1822/003 90 compresse rivestite con film in flacone rotondo
EU/1/24/1822/004 7 compresse rivestite con film in flacone quadrato
EU/1/24/1822/005 30 compresse rivestite con film in flacone quadrato
EU/1/24/1822/006 90 compresse rivestite con film in flacone quadrato

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Obgemsa 75 mg compresse rivestite con film vibegron

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Obgemsa e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Obgemsa
3. Come prendere Obgemsa
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Obgemsa
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Obgemsa e a cosa serve

Obgemsa contiene il principio attivo vibegron. Si tratta di un rilassante della muscolatura della vescica (un cosiddetto agonista dei recettori adrenergici beta 3), che riduce l'attività di una vescica iperattiva e tratta i relativi sintomi.

Obgemsa è usato per trattare i sintomi della vescica iperattiva negli adulti, quali:

- improvvisa necessità di svuotare la vescica (cosiddetta urgenza)
- necessità di svuotare la vescica con una frequenza superiore alla norma (cosiddetta aumentata frequenza urinaria)
- incapacità di controllare lo svuotamento della vescica con perdita di urina (cosiddetta incontinenza urinaria da urgenza)

2. Cosa deve sapere prima di prendere Obgemsa

Non prenda Obgemsa

- se è allergico a vibegron o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Obgemsa:

- se ha problemi a svuotare la vescica o ha un flusso urinario debole o se sta assumendo altri farmaci per il trattamento della sindrome della vescica iperattiva, come i farmaci anticolinergici, per esempio ossibutinina, difenidramina, solifenacina.

Se ha gravi problemi al fegato o se ha una malattia renale allo stadio terminale, Obgemsa non deve essere utilizzato.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni poiché la sicurezza e l'efficacia di Obgemsa in questo gruppo d'età non è ancora stata dimostrata.

Altri medicinali e Obgemsa

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Informi il medico se sta assumendo digossina (un medicinale usato per trattare l'insufficienza cardiaca o i disturbi del ritmo cardiaco). I livelli ematici di questo medicinale vengono misurati dal medico. Qualora i livelli ematici fossero fuori dalla norma, il medico potrebbe optare per un aggiustamento della dose di digossina.

Informi il medico se sta utilizzando dabigatran etexilato (un agente anticoagulante), apixaban (un agente anticoagulante) o rivaroxaban (un agente antitrombotico). Questi medicinali possono richiedere un aggiustamento della dose da parte del medico.

Gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Se sospetta o sta pianificando una gravidanza, non deve prendere Obgemsa. Questo perché non è noto l'effetto del medicinale sul feto.

Gravidanza

In caso di gravidanza, non deve assumere Obgemsa. Questo perché non è noto in che modo questo medicinale influirà sul bambino.

Allattamento

È probabile che questo medicinale passi nel latte materno, ma i rischi per il bambino non sono noti. Pertanto, non deve allattare durante l'assunzione di Obgemsa.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Obgemsa non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari.

Obgemsa contiene lattosio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Obgemsa contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè, è essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Obgemsa

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata del medicinale è 1 compressa al giorno.

Ingerisca la compressa con un bicchiere d'acqua. Se necessario, la compressa può essere frantumata e miscelata con 1 cucchiaino (circa 15 mL) di cibo morbido (ad esempio purea di mele). Assuma il composto e beva un bicchiere d'acqua subito dopo. Una volta mescolata al cibo, prenda il composto immediatamente. Può prendere la compressa con o senza cibo.

Se prende più Obgemsa di quanto deve

Se ha preso più compresse di quelle che le sono state prescritte, si rivolga immediatamente al medico, al farmacista o all'ospedale. Se qualcun altro ha accidentalmente assunto le sue compresse, contatti

immediatamente il medico, il farmacista o l'ospedale. I sintomi di sovradosaggio possono includere disturbi all'apparato digerente, mal di testa e difficoltà respiratorie.

Se dimentica di prendere Obgemsa

Se si dimentica di prendere una dose, prenda la dose successiva come previsto il giorno successivo. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa. Se si dimentica di prendere più dosi, contatti il medico e segua i suoi consigli.

Se interrompe il trattamento con Obgemsa

Non interrompa il trattamento con Obgemsa prematuramente se non vede un effetto immediato. La vescica potrebbe aver bisogno di un po' di tempo per adattarsi. Continui a prendere le compresse.

Non interrompa l'assunzione di Obgemsa quando i sintomi migliorano, poiché l'interruzione del trattamento può comportare la ricomparsa dei sintomi della sindrome della vescica iperattiva. Si rivolga al medico prima di interrompere l'assunzione di Obgemsa.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Un effetto indesiderato non comune (può interessare fino a 1 persona su 100) è l'incapacità di svuotare la vescica (ritenzione urinaria). Obgemsa può aumentare la difficoltà di svuotare la vescica, specialmente nel caso in cui lei abbia un'ostruzione allo svuotamento vescicale o se sta assumendo altri farmaci per trattare la vescica iperattiva. Contatti immediatamente il medico se non riesce a svuotare la vescica.

Altri effetti indesiderati includono:

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- mal di testa
- diarrea
- nausea
- stitichezza
- infezione delle vie urinarie (infezione dei canali che conducono l'urina)
- aumento del volume residuo di urina (un aumento della quantità di urina rimasta nella vescica dopo una minzione volontaria)

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- vampata di calore
- ritenzione urinaria, compreso sforzo per urinare (incapacità di svuotare la vescica)
- eruzione cutanea (inclusa eruzione cutanea pruriginosa ed arrossamento)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Obgemsa

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio e sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Obgemsa

- Il principio attivo è vibegron. Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di vibegron.
- Gli altri componenti sono:
 - Nucleo della compressa: mannitolo, cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, idrossipropilcellulosa e magnesio stearato. Vedere paragrafo 2 “Obgemsa contiene sodio”.
 - Rivestimento: lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132), ipromellosa, ossido di ferro giallo (E172), lattosio, titanio biossido (E171) e triacetina. Vedere paragrafo 2 “Obgemsa contiene lattosio”.

Descrizione dell'aspetto di Obgemsa e contenuto della confezione

Obgemsa compresse rivestite con film (compresse) ovali, di colore verde chiaro, con impresso V75 su un lato e lisce sull'altro lato. La dimensione della compressa è di circa 9 mm (lunghezza) x 4 mm (larghezza) x 3 mm (altezza).

Obgemsa è disponibile in flaconi di plastica bianchi, quadrati o rotondi con chiusura in plastica a prova di bambino.

Confezioni: 7, 30 o 90 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Francia

Produttore

PATHEON FRANCE

40 boulevard de Champaret

38300 Bourgoin Jallieu

Francia

PIRAMAL PHARMA SOLUTIONS (DUTCH) B.V.

Bargelaan 200

Leiden, 2333 CW

Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.