

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA(DELLE) FORMA(E)
FARMACEUTICA(CHE), DEI (DEL) DOSAGGI(O), DELLA(DELLE) VIA(E) DI
SOMMINISTRAZIONE, DEL(DEI) RICHIEDENTE(I), DEL (DEI) TITOLARE(I) DELL'
AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (Concentrazione)</u>
Francia		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANCIA	GLUSCAN 500	500MBq/mL a l'ora di calibrazione	Soluzione iniettabile	Uso endovenoso	Per 1mL del prodotto farmaceutico: Fludeoxyglucose (18F) – 500MBq a l'ora di calibrazione, Acqua per iniezione – 1.00g, Citrato di sodio – 0.62% (v/v), Cloruro di sodio – 0.41% (v/v), Acido cloridrico 0.39% (v/v), Etanolo 0.31% (v/v) Idrossido di sodio 0.24% (v/v)
Germania		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANCIA	GLUSCAN 500	500MBq/mL a l'ora di calibrazione	Soluzione iniettabile	Uso endovenoso	Per 1mL del prodotto farmaceutico: Fludeoxyglucose (18F) – 500MBq a l'ora di calibrazione, Acqua per iniezione – 1.00g, Citrato di sodio – 0.62% (v/v), Cloruro di sodio – 0.41% (v/v), Acido cloridrico 0.39% (v/v), Etanolo 0.31% (v/v) Idrossido di sodio 0.24% (v/v)
Polonia		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANCIA	GLUSCAN PL	500MBq/mL a l'ora di calibrazione	Soluzione iniettabile	Uso endovenoso	Per 1mL del prodotto farmaceutico: Fludeoxyglucose (18F) – 500MBq a l'ora di calibrazione, Acqua per iniezione – 1.00g, Citrato di sodio – 0.62% (v/v), Cloruro di sodio – 0.41% (v/v), Acido cloridrico 0.39% (v/v), Etanolo 0.31% (v/v) Idrossido di sodio 0.24% (v/v)
Portogallo		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel	GLUSCAN 500	500MBq/mL a l'ora di calibrazione	Soluzione iniettabile	Uso endovenoso	Per 1mL del prodotto farmaceutico: Fludeoxyglucose (18F) – 500MBq a l'ora di calibrazione, Acqua per iniezione – 1.00g,

		01630 Saint Genis Pouilly FRANCIA					Citrato di sodio – 0.62% (v/v), Cloruro di sodio – 0.41% (v/v), Acido cloridrico 0.39% (v/v), Etanolo 0.31% (v/v) Idrossido di sodio 0.24% (v/v)
Spagna		Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly FRANCIA	GLUSCAN 500	500MBq/mL a l'ora di calibrazione	Soluzione iniettabile	Uso endovenoso	Per 1mL del prodotto farmaceutico: Fludeoxyglucose (18F) – 500MBq a l'ora di calibrazione, Acqua per iniezione – 1.00g, Citrato di sodio – 0.62% (v/v), Cloruro di sodio – 0.41% (v/v), Acido cloridrico 0.39% (v/v), Etanolo 0.31% (v/v) Idrossido di sodio 0.24% (v/v)

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DEL PARERE POSITIVO PRESENTATI
DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI GLUSCAN 500 E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (VEDI ALLEGATO I)

Gluscan è un prodotto radiofarmaceutico composto da [^{18}F]Fludeossiglucosio, FDG nella forma abbreviata. Il [^{18}F]Fludeossiglucosio è un analogo del glucosio che si accumula in tutte le cellule che utilizzano il glucosio come fonte primaria di energia. Il [^{18}F]Fludeossiglucosio si accumula nei tumori con elevato turnover del glucosio. Il [^{18}F]Fludeossiglucosio passa attraverso la barriera ematoencefalica e i focolai epilettogeni mostrano un ridotto metabolismo del glucosio nelle fasi della malattia prive di convulsioni. Il [^{18}F]Fludeossiglucosio si accumula anche nel miocardio, specialmente durante e dopo un'ischemia miocardica reversibile, quando si ha aumento del glucosio assorbito dalla cellula miocardica.

Gluscan è destinato all'uso per indicazioni oncologiche, cardiologiche e neurologiche e in malattie infettive o infiammatorie. Le tre indicazioni oncologia, cardiologia e neurologia sono già stabilite nell'RCP principale di questa sostanza attiva. Tali indicazioni si basano tutte su un processo biologico, vale a dire l'assorbimento del glucosio da parte di organi o tessuti specifici: maggiore assorbimento da parte delle cellule maligne, assorbimento costante da parte delle cellule miocardiche compromesse ma ancora viabili e ridotto assorbimento da parte dei neuroni della corteccia responsabili del morbo epilettico quando il paziente non sta manifestando una crisi.

La particolarità di questa domanda di autorizzazione consiste nel fatto che l'indicazione proposta (malattie infettive o infiammatorie) al momento non fa parte dell'RCP principale per L'FDG. Come per le altre indicazioni presenti nell'RCP principale, l'indicazione "malattie infettive o infiammatorie" è anch'essa basata su un processo biologico, ossia l'assorbimento del glucosio in tessuti o strutture con un contenuto anormale di globuli bianchi attivati. Il prodotto è destinato all'uso in pazienti con malattie infettive o infiammatorie nelle situazioni designate. È probabile che una tecnica di imaging specifica per tessuti o strutture contenenti una quantità anormale di leucociti attivati possa offrire informazioni utili e importanti nella gestione di pazienti con malattie infettive e infiammatorie.

La base legale per questa domanda risale all'articolo 10, lettera a), della direttiva 2001/83/CE successive modifiche per applicazioni fondate su un impiego medico consolidato, supportato da citazioni bibliografiche.

Una serie di obiezioni è stata tuttavia sollevata dal CMS, che non ha giudicato accettabile la domanda di autorizzazione per Gluscan. La questione è stata deferita al CMD(h) e l'RMS ha condotto una valutazione. Non essendo stato raggiunto un accordo entro 60 giorni, la procedura è stata poi deferita al CHMP. Il CHMP ha esaminato il fascicolo e i dati disponibili, incluse le obiezioni sollevate dal CMS.

Sono già stati pubblicati in tutto il mondo articoli relativi a gruppi di pazienti, per un totale di 6 125 soggetti (a parte i singoli casi clinici), che hanno tratto beneficio dalla PET grazie alla FDG-PET indicata per infiammazioni/infezioni (eccezion fatta per i casi fortuiti di infezione/infiammazione riscontrati in pazienti ammessi per altri motivi). La prima pubblicazione di un gruppo di 7 pazienti con sarcoidosi risale al 1994, mentre gruppi di pazienti per un totale di 1 988 soggetti nel territorio EU sono stati riportati in letteratura dal 1999 al 2009. Inoltre, l'FDG è già registrato in 3 Stati membri dell'Unione europea (Irlanda, Gran Bretagna e Repubblica Ceca) per questa "nuova" indicazione (malattie infettive o infiammatorie) e i primi risultati, apparentemente favorevoli in questi paesi, sono stati confermati dall'uso continuato nella pratica clinica. Il CHMP ha preso atto di tale lunga esperienza di pratica clinica che non fa che avvalorare l'uso consolidato dell'FDG.

Per valutare l'efficacia del prodotto si è controllata la qualità dei dati utilizzati (omogeneità del gruppo di pazienti in condizioni specifiche seguendo espliciti criteri di inclusione, immagini ottenute in conformità al protocollo autorizzato disponibile per l'FDG nonché per il comparatore in studi comparativi, e descrizione dello standard di verità ottenuto in tutti i pazienti valutabili, a eccezione di

uno studio che si occupava esclusivamente dell'impatto sul trattamento del paziente): la qualità dei dati è risultata in linea con i requisiti dei Punti da considerare (PtC) per la valutazione di prodotti diagnostici (CPMP/EWP/1119/98). La qualità degli studi scelti per l'analisi, dopo che molti altri erano stati scartati, è stata confermata dalla pubblicazione di meta-analisi o in recenti articoli di revisione, in varie situazioni cliniche.

Una volta determinata la prestazione diagnostica dell'FDG per tutte le malattie infettive e infiammatorie richieste, si è riscontrato, dopo aver messo insieme gli studi che si occupavano della stessa malattia, che la prestazione è almeno equivalente a quella del comparatore. Un notevole impatto complessivo sul trattamento del paziente è stato riportato per l'indicazione nel suo insieme e per ogni singola malattia. L'impatto è stato esaminato indirettamente in due tipi di situazioni.

Il CHMP ha convenuto che l'efficacia clinica della PET/PET-TC con FDG (prestazione diagnostica e impatto sul pensiero diagnostico) è stata adeguatamente dimostrata.

La prestazione tecnica – la superiorità dell'FDG rispetto a tutti i comparatori radiofarmaceutici corrispondenti – è stata documentata in diversi articoli, ed è applicabile a tutte le situazioni proposte nelle presenti indicazioni.

Si è concluso che:

la risoluzione intrinseca di uno scanner PET supera di due volte quella di una gamma camera dotata di collimatore a bassa energia con tecnezio-99m e anche più di due volte nel caso di un collimatore a media energia con gallio-67 o indio-111;

il tempo d'attesa per il paziente (1h tra iniezione e acquisizione dell'immagine) è il più breve tra tutti i radiofarmaci registrati in questo campo;

altri disagi/rischi per il paziente risultano minori rispetto al gallio-67 (complicata preparazione del paziente) o ai leucociti marcati, che prevedono il prelievo di una considerevole quantità di sangue e il rischio di errore nella reiniezione;

la dosimetria della FDG-PET è simile a quella di prodotti marcati con tecnezio-99m e più favorevole di quella di radiofarmaci basati su gallio-67 o indio-111.

Il CHMP ha quindi riconosciuto i vantaggi offerti dalla prestazione tecnica e praticità procedurale dell'FDG nell'indicazione in esame. Questo è da tenersi accuratamente distinto dalla prestazione diagnostica.

Per quanto concerne l'efficacia diagnostica del [^{18}F]Fludeossiglucosio in pazienti con immunodeficienze il richiedente ha fornito dati dalla letteratura che dimostrano come la FDG-PET sia efficace in pazienti affetti da AIDS per rilevare neoplasie maligne e/o malattie infettive.

Data la ridotta conta di leucociti in soggetti con disfunzioni leucocitarie, è stato dimostrato in pazienti affetti da mieloma (Mahfouz, 2005) che "la FDG-PET può avere funzioni diagnostiche in un quadro di neutropenia grave, a differenza della maggior parte delle altre tecniche di imaging nucleare".

Ovviamente la marcatura *in vitro* di leucociti circolanti, richiesta da alcuni dei comparatori (leucociti marcati con ^{111}In ossina o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ HMPAO) è resa più difficile da una bassa conta di leucociti. Ciò non vale tuttavia nel caso dell'FDG, che si dirige *in vivo* verso foci di leucociti attivati. Il richiedente sostiene di non essere a conoscenza, fino a questo momento, di alcuna segnalazione di disfunzione leucocitaria per cui i leucociti non possono essere attivati in vicinanza delle cellule bersaglio.

Per i pazienti che stanno assumendo contemporaneamente altri farmaci specifici, come antibiotici e antinfiammatori, il buon senso indica che nelle corrispondenti condizioni citate di malattie croniche o di lunga durata (febbre di origine sconosciuta - FUO, osteomielite cronica, sospetta infezione di protesi d'anca, sindrome dell'intestino irritabile – IBD, ...) tali farmaci non fossero efficaci, visto che il paziente è stato sottoposto a FDG-PET. Poiché la FDG-PET fa una diagnosi accurata delle malattie di cui sopra, l'interferenza di queste inevitabili terapie è sicuramente da considerarsi trascurabile. Questo è stato confermato nel 2000 da Meller: "La terapia antibiotica e immunosoppressiva non ha

apparentemente influenzato i risultati dello scanning con FDG, visto che il 66% dei pazienti trattati mostrava una captazione patologica che ha chiarito le cause della febbre”.

Si è scoperto che i corticosteroidi diminuiscono in maniera drammatica o addirittura sopprimono la captazione di FDG, come riferito in maggior misura nella sarcoidosi ma anche nella vasculite (Rehàk, 2006). In questo quadro clinico Walter (2005) segnala un tasso di rilevazione di grossi vasi in condizioni patologiche pari a 8/9=89% in assenza di trattamento, contro 10/21=48% in presenza di trattamento. Un paragrafo che sottolinei l'effetto dei corticosteroidi sulla captazione di FDG nell'indicazione “infezioni e infiammazioni”, e prenda in considerazione un possibile ritiro temporaneo di questa terapia, è stato suggerito da un CMS per la sezione 4.5 dell'RCP (Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione), ottenendo poi l'approvazione del CHMP.

Si dovrebbe tener presente che gli effetti farmacodinamici di medicinali come i corticosteroidi su leucociti che stanno captando FDG sono gli stessi in ogni situazione, e non c'è bisogno di dimostrare una possibile interferenza per ogni singola situazione, anche se le conseguenze a livello di pensiero diagnostico possono essere diverse a seconda dei casi.

Non c'è ragione di supporre una minore efficacia nei bambini rispetto agli adulti per un esame diagnostico la cui utilità si estende ad una grande varietà di cause riscontrate sia nei bambini che negli adulti, senza alcuna specificità metabolica per quanto riguarda i bambini. Occorre anche notare che l'FDG è stato registrato da lungo tempo per casi di linfoma infantile, anche se all'epoca non era disponibile un maggior numero di dati pubblicati sui bambini per casi di infezione/infiammazione. È anche vero che si dovrebbe soppesare attentamente nell'RCP qualsiasi indicazione per uso pediatrico. Il CHMP ha quindi convenuto che la fraseologia concernente l'uso nei bambini usata attualmente nell'RCP sia modificata a comprendere casi di infezione/infiammazione (cancellando la parola “oncologia”).

Il richiedente si rifà inoltre ad alcuni studi specifici eseguiti sull'IBD (Lemberg, 2005; Löffler, 2006) per un totale di 88 pazienti, e alla granulomatosi cronica con lesione intestinale in 5 dei 7 pazienti di Güngör (2001), oltre a un certo numero di bambini inclusi in un gruppo affetto da altre malattie (ad esempio, 13 bambini con FUO). L'impatto sul trattamento del paziente era altrettanto ovvio che negli adulti (FUO, IBD), e più accentuato nel caso della granulomatosi (Güngör, 2001). Sembrerebbe nocivo, e contrario alle direttive Euratom (ottimizzazione dell'irradiazione), escludere i bambini dai benefici offerti dalla FDG-PET in casi di infezione e infiammazione (in particolare FUO o IBD), dato che alcune delle tecniche scintigrafiche alternative (scintigrafia con gallio 67, scintigrafia basata su leucociti marcati con indio 111) sono in realtà più irradianti e/o più impegnative e porterebbero a un trattamento dei bambini in modo più difficoltoso rispetto agli adulti.

Nonostante si affermi che la dose irradiante effettiva fornita da composti marcati con ^{99m}Tc sia simile a quella offerta dall'FDG, il comparatore con marcatura ^{99m}Tc più facile da usare, l'immunoscintigrafia, è controindicato nei bambini per un motivo ben documentato, ossia la comparsa di anticorpi, che ne ostacola l'uso ulteriore. I disagi e i rischi connessi a leucociti marcati *in vitro* con ^{99m}Tc HMPAO sono ovvi: il prelievo di ingenti quantità di sangue in un bambino per la marcatura *in vitro* e l'anafilassi. Inoltre, i leucociti marcati *in vitro* con ^{99m}Tc HMPAO non sono indicati per l'intero spettro coperto dall'FDG perché i leucociti non circolanti coinvolti in molti stati infettivi e infiammatori cronici non sono marcati, e il background nel midollo viene ad essere elevato, rendendo difficile l'identificazione di foci nello scheletro assile.

Come si è detto poc'anzi, escludere i bambini dai vantaggi offerti dalla FDG-PET in malattie infettive/infiammatorie andrebbe contro il principio di ottimizzazione della direttiva Euratom (trasposto nella legislazione di tutti gli Stati membri dell'Unione europea), perché le opzioni scintigrafiche alternative sono in effetti più irradianti per il bambino (scintigrafia al gallio-67, scintigrafia con leucociti marcati con indio-111) o per il personale sanitario (marcatura *in vitro* con tecnecio-99m HMPAO), senza guadagnare in efficacia. Se si sostituisce il gallio-67 con FDG, l'esposizione alle radiazioni è ridotta di un fattore 3-5, un elemento molto importante in bambini affetti da malattie minori. Il CHMP ha quindi acconsentito a che la popolazione pediatrica con meno

di 18 anni di età sia inclusa nell'RCP. Il sottotitolo "Popolazione con meno di 18 anni di età" nella sezione 4.2 "Posologia e modo di somministrazione" è stato corretto, e il riferimento all'oncologia è stato soppresso.

Le tabelle dosimetriche della sezione 11 contengono già le dosi calcolate per i bambini.

L'uso della FDG PET-TC è stato riferito finora per tutte e dieci le indicazioni proposte di "malattie infettive o infiammatorie", eccezion fatta per l'infezione alla protesi dell'anca. In questo caso la TC è di scarso aiuto a causa di artefatti da indurimento del fascio nella vicinanza della protesi metallica. D'altro canto non siamo in presenza di una controindicazione perché le immagini PET non corrette per l'attenuazione restano libere da artefatti.

La posologia (o meglio, l'attività iniettata) raccomandata nell'RCP, 100-400MBq adattata all'uso nei bambini, è in linea con l'attività utilizzata negli studi clinici segnalati per casi di infezione/infiammazione, con qualunque tecnica usata, PET, CDET o PET-TC. Non è necessario un adeguamento alla situazione clinica, mentre è richiesto un adeguamento (entro l'intervallo di cui sopra) al peso corporeo del paziente e al tipo di macchina PET(/TC) usata per produrre le immagini.

L'utilizzo di PET-TC dipende dall'apparecchiatura di cui è dotato il centro PET e dalle linee guida professionali in materia (inclusa la direttiva Euratom di cui sopra sulla giustificazione e ottimizzazione dell'irradiazione), e non deve necessariamente essere trattato nell'RCP, tranne nel caso in cui sia provato che la PET-TC aumenta l'efficacia del trattamento. Questo è stato dimostrato per alcuni casi in oncologia ed è riportato nell'RCP principale, ma per il momento non si applica a casi di infezione/infiammazione.

I dati relativi alla sicurezza della tecnologia combinata PET/CT non sono diversi da quelli della PET; l'unica differenza consiste in un aumento della dose di radiazioni, data la TC a basse dosi, che non produce conseguenze rilevabili. La dose effettiva totale fornita dall'FDG-PET/TC con una TC a basse dosi è minore di quella di una TC diagnostica con mezzo di contrasto della stessa area.

Poiché la protezione dalle radiazioni fa parte della sicurezza, si fa altresì notare che, anche se tutti i radiofarmaci diagnostici registrati sono considerati globalmente sicuri, l'FDG è stimato essere tra i più sicuri, e molto meno irradiante del gallio-67 o dell'indio-111.

La PET/TC è considerata al momento una tecnica d'avanguardia per la rilevazione dell'FDG ed è chiaro dalla letteratura e dal parere degli esperti in materia che non costituisce un passo indietro, per quanto riguarda performance tecnica e diagnostica, rispetto alla PET. I dati attuali sono stati ottenuti in prevalenza con la sola PET e sono ancora validi; si potrebbe semplicemente considerarli come la performance minima prevista per la PET/CT. Il CHMP non vede quindi la necessità di reperire altre informazioni a supporto dell'uso di questa tecnica nelle dieci malattie infettive e infiammatorie richieste e della posologia proposta nelle relative indicazioni.

Al momento non vi sono ripercussioni sull'RCP, visto che nessuna delle situazioni cliniche relative a questa indicazione ha dimostrato di trarre benefici significativi dalla combinazione PET/CT rispetto alla semplice PET.

Nella stragrande maggioranza di studi sull'FDG pubblicati in campo oncologico casi di infezione/infiammazione sono stati riportati come fonte di falsi positivi: i foci FDG non corrispondevano a tessuti di tipo maligno. Questo dato è già indicato nell'RCP. È chiaro che l'FDG è in grado di segnalare la presenza di infezione/infiammazione come elemento secondario in pazienti ammalati di cancro. Nel caso particolare del mieloma, che è ora considerato un tipo di linfoma, e indica l'FDG come tale, l'FDG è stato deliberatamente usato per cercare segni di infezione prima di iniziare la chemioterapia, in relazione al calo di difese immunitarie e di globuli bianchi.

Mahfouz (2005) ha eseguito 2 631 esami FDG-PET in 1 110 pazienti con mieloma multiplo per determinare lo stadio del cancro e/o ottenere una diagnosi di sospetta infezione. Le cartelle cliniche di 248 pazienti con mieloma multiplo dove si riferiva che la FDG-PET evidenziava un'aumentata captazione del tracciante in siti extramidollari e/o lesioni all'osso o alle giunture (abbastanza atipiche per il mieloma multiplo) sono state sottoposte a revisione per identificare casi associati a stati infettivi. Sono stati riportati un perfetto valore predittivo positivo (PPV) e un notevole impatto sulla gestione del paziente.

Nonostante il PPV fosse favorevole, e fossero disponibili dati di impatto sul trattamento del paziente, secondo il PtC, nel corso di precedenti discussioni con l'RMS, il CMS e il richiedente è stato convenuto che un'informazione così importante dovesse rimanere nella sezione 4.4 dell'RCP perché potrebbe essere preziosa nel prescrivere e interpretare la FDG-PET per questo tipo di indicazione. Anche il CHMP ha condiviso questo approccio.

Il rapporto rischi/benefici è pertanto chiaramente a favore dell'FDG rispetto a ogni altro radiofarmaco registrato per l'indicazione richiesta "Malattie infettive e infiammatorie".

MOTIVAZIONI DEL PARERE POSITIVO

In conclusione, il CHMP ritiene che il profilo rischi/benefici sia favorevole per Gluscan (FDG) nell'indicazione "malattie infettive o infiammatorie" di cui sopra.

Considerato che

- l'insieme delle prove sulle malattie infettive o infiammatorie prese in considerazione nella valutazione di questo fascicolo relativo a un uso ben consolidato è un'accurata selezione degli studi scientifici conformi ai criteri dei Punti da considerare (PtC) sulla valutazione dei prodotti diagnostici (CPMP/EWP/1119/98) e limitati alle situazioni cliniche meglio documentate;
- è stato riportato un elevato impatto sulla gestione del paziente per l'indicazione nel suo insieme e per ogni singola malattia infettiva o infiammatoria;
- la performance tecnica è stata documentata in vari articoli ed è applicabile a tutte le malattie infettive o infiammatorie proposte;
- è stata dedicata sufficiente attenzione a situazioni quali quelle di pazienti con immunodeficienze o disfunzioni leucocitarie e di pazienti sottoposti a specifiche terapie concomitanti che potevano influire sulla viabilità e/o funzione leucocitaria (antibiotici, farmaci antinfiammatori non steroidei, ecc.);
- l'uso di Gluscan può essere raccomandato anche nei bambini per casi di malattie infettive e infiammatorie;
- la PET-TC è attualmente la tecnica d'avanguardia nella rilevazione dell'FDG e non comporta alcun peggioramento delle prestazioni tecniche e diagnostiche rispetto alla PET da sola,

il CHMP ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per GLUSCAN 500 e denominazioni associate (vedi allegato I), per cui il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo rimangono quelli delle versioni definitive concordate durante la procedura seguita dal gruppo di coordinamento di cui all'allegato III.

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, le etichette e il foglietto illustrativo in vigore, sono le versioni finali validati nel corso della procedura di coordinamento del gruppo.