(Foglio illustrativo)

TICLOPIDINA GIT 250 mg Compresse rivestite
Medicinale Equivalente

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA
Antiaggreganti piastrinici

INDICAZIONI TERAPEUTICHE
La ticlopidina è indicata nella prevenzione secondaria di eventi ischemici occlusivi cerebro e cardiovascolari in pazienti a rischio trombotico (arteriopatia obliterante periferica, pregresso infarto del miocardio, pregressi attacchi ischemici transitori ricorrenti, ictus cerebrale ischemico, angina instabile).
In pazienti con pregresso infarto miocardico e con pregressi attacchi ischemici transitori l'uso della ticlopidina dovrebbe essere riservato a quei pazienti che non tollerano l'acido acetilsalicilico (ASA) o nei quali l'ASA è risultato inefficace.
La ticlopidina è inoltre indicata: nella prevenzione della riocclusione dei by-pass aorto-coronarici, nella circolazione extra-corporea, nell'emodialisi e nella trombosi della vena centrale della retina.
Condizioni d'impiego: I medici sono invitati ad usare il prodotto solo nei casi relativi alle patologie sopra indicate eseguendo i controlli indicati nelle "Precauzioni d'uso" e nelle "Avvertenze speciali" e rispettando attentamente le controindicazioni.

CONTROINDICAZIONI
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Il farmaco è controindicato nei soggetti che presentino od abbiano presentato leucopenia, piastrinopenia od agranulocitosi.
Diatesi emorragiche (pregresse od in atto) ed ematopatie che comportano un allungamento del tempo di sanguinamento.
Lesioni organiche suscettibili di sanguinamento (ulcere dell'apparato gastrointestinale, varici esofagee, ecc.)
Accidenti vascolari cerebrali emorragici in fase acuta.
Epatopatie gravi.
In qualche caso è stata segnalata durante il trattamento con ticlopidina, la comparsa di leucopenia od agranulocitosi, talvolta anche ad esito irreversibile; pertanto il farmaco deve essere impiegato solo nei casi in cui esso è insostituibile.
Va categoricamente escluso l'impiego della ticlopidina nella prevenzione primaria nei soggetti clinicamente sani.
Deve essere evitata l'associazione con altri farmaci potenzialmente mielotossici.
E' sconsigliato l'uso del prodotto in gravidanza e durante l'allattamento.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

PRECAUZIONI D'USO
Si possono osservare eventi avversi, qualche volta gravi, di natura ematologica ed emorragica. agranulocitosi, pancitopenia e rari casi di leucemia sono stati segnalati nell'esperienza post-marketing. Talvolta sono state osservate conseguenze fatali in seguito ad eventi avversi di natura ematologica ed emorragica. (vedere "Effetti indesiderati").
Tali eventi gravi possono essere associati con:
- controllo inadeguato, diagnosi tardiva e misure terapeutiche non appropriate per gli eventi avversi
- somministrazione concomitante di anticoagulanti o di sostanze antiaggreganti piastriniche come l'aspirina e farmaci antiinfiammatori non steroidei. Comunque nel caso di impianto di stent la ticlopidina deve venire associata all'aspirina (100-325 mg al giorno) per circa un mese dopo l'impianto.

È indispensabile attenersi scrupolosamente alle indicazioni, precauzioni e controindicazioni della ticlopidina.
Controllo ematologico
E' necessario eseguire un esame emocromocitometrico completo, comprendente conta dei globuli bianchi e delle piastrine, all'inizio del trattamento e quindi ogni 2 settimane per i primi 3 mesi di terapia ed entro 15 giorni dalla eventuale interruzione di ticlopidina, se tale interruzione si verifica entro i primi tre mesi di terapia. Quando il numero di neutrofili scende sotto i 1500/mm^3 il valore deve essere confermato. Se la presenza di neutropenia (neutrofili <1.500/mm^3) o trombocitopenia (piastrine <100.000/mm^3) è confermata, è necessario interrompere il trattamento. A causa della lunga emivita plasmatica della ticlopidina cloridrato, si raccomanda che i pazienti che sospendono la ticlopidina per qualsiasi motivo entro i primi 90 giorni si sottopongano ad un ulteriore esame emocromocitometrico completo, comprendente la conta differenziale leucocitaria, dopo due settimane dall'interruzione della terapia. Occorre monitorare i parametri emocromocitometrici, compresi conta differenziale leucocitaria e conta piastrinica, fino al ritorno nella norma.

Controllo clinico
Consultare immediatamente il medico e sospendere il trattamento se compaiono segni e sintomi possibilmente correlati alla neutropenia (febbre, mal di gola, ulcerazioni del cavo orale), alla trombocitopenia e/o a disturbi dell'emostasi (emorragia prolungata o inattesa, ecchimosi, porpora, feci scure) o alla porpora trombotica trombocitopenica (TPP). Casi di neutropenia, anche grave e agranulocitosi si sono osservati per lo più nei primi tre mesi di trattamento con ticlopidina, e non si accompagnavano tipicamente a segni di infezione o altri sintomi clinici (necessità di controllo della crasi ematica). In questi casi il midollo osseo mostrava tipicamente una diminuzione dei precursori mieloidi (Vedere "Effetti indesiderati")

Casi di epatite (citolitica e/o colestatica) sono stati segnalati durante i primi mesi di trattamento, alla sospensione del quale il decorso è stato generalmente favorevole (Vedere

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

"Effetti Indesiderati"). Consultare il medico se compaiono i sintomi dell' epatite (per es. ittero, urine scure, feci di colore chiaro).

Consultare lo specialista in caso di sospetto di porpora trombotica trombocitopenica, poiché c'è un elevato rischio di esito fatale.
La porpora trombotica trombocitopenica (TTP), rara e potenzialmente fatale, è caratterizzata dalla presenza di trombocitopenia, anemia emolitica, sintomi neurologici simili a quelli di un attacco ischemico transitorio (TIA) o di un ictus, disturbi renali e febbre. L'insorgenza può essere improvvisa. La maggior parte dei casi è stata riportata nelle prime 8 settimane dall'inizio della terapia.

Emostasi
Occorre impiegare con cautela la ticlopidina nel paziente che ha un aumentato rischio emorragico. Il farmaco non deve essere somministrato in associazione con eparine, anticoagulanti orali e farmaci antiaggreganti piastrinici comunque nei casi eccezionali di trattamenti concomitanti, è necessario effettuare uno stretto controllo clinico e di laboratorio. In caso di piccoli interventi chirurgici (per es. estrazione dentaria), un sanguinamento prolungato deve essere previsto e quindi occorre informare il medico del trattamento in corso.

Prima di un intervento chirurgico di elezione si deve, quando possibile, sospendere il trattamento almeno 10 giorni prima (tranne nei casi in cui non sia espressamente richiesta una attività antitrombotica) in considerazione del rischio emorragico indotto dal farmaco: dopo la sospensione della terapia è consigliabile valutare l'eventuale persistenza dell'effetto sull'emostasi (tempo di sanguinamento) prima di procedere all'intervento.
In caso di intervento chirurgico d'emergenza si possono impiegare 3 metodiche come tali o in associazione per limitare il rischio emorragico e il prolungamento del tempo di emorragia: somministrazione di 0.5 - 1 mg/kg di metilprednisolone e.v. eventualmente ripetuta; desmopressina alla posologia di 0.2 - 0.4 μg/kg; trasfusioni piastriniche.

Poiché la ticlopidina viene ampiamente metabolizzata nel fegato:
- Il farmaco va impiegato con cautela nei pazienti con disturbi della funzione epatica,
- In caso di disfunzione epatica sospetta, i test di funzionalità epatica devono essere effettuati, soprattutto nei primi tre mesi di trattamento,
- E in caso di insorgenza di epatite o ittero si deve interrompere il trattamento e condurre i test di funzionalità epatica.

I livelli sierici di HDL-C, LDL-C, VLDL-C e trigliceridi possono aumentare dall'8 al 10% dopo 1-4 mesi di trattamento. Continuando la terapia non si osserva nessun altro aumento. I rapporti delle subfrazioni lipoproteiche (specialmente il rapporto HDL/LDL) rimangono immodificati. I dati degli studi clinici hanno dimostrato che l'effetto non dipende dall'età, sesso, consumo di alcol o diabete, e non ha nessuna influenza sul rischio cardiovascolare (vedere "Effetti indesiderati").

In studi clinici controllati nessun evento inatteso è stato riscontrato in pazienti con lieve

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

insufficienza renale e non vi è alcuna esperienza di aggiustamento del dosaggio nei pazienti con gradi maggiori di insufficienza renale. Tuttavia, per pazienti con insufficienza renale, può essere necessario ridurre il dosaggio di ticlopidina o interromperlo del tutto in caso di insorgenza di problemi emorragici o ematopoietici.
Sono stati segnalati casi di diarrea generalmente lieve e transitoria e si osserva principalmente nei primi tre mesi di trattamento.
Questi disturbi di solito si risolvono entro 1-2 settimane senza interrompere il trattamento (vedere "Effetti indesiderati").

Sono stati osservati in generale rash cutanei nei primi tre mesi di trattamento, con un tempo medio di insorgenza di 11 giorni. Se il trattamento viene interrotto i sintomi scompaiono entro pochi giorni (vedere "Effetti indesiderati").

Specialmente durante i primi 3 mesi di terapia deve essere verificata l'insorgenza di eventuali segni clinici e sintomi collegati alle reazioni avverse al farmaco.

INTERAZIONI
Associazioni con farmaci che aumentano il rischio emorragico
FANS
Aumento del rischio emorragico (aumento dell'attività antiaggregante piastrinica associato all'effetto dei FANS sulla mucosa gastroduodenale). Se tali farmaci sono necessari, è necessario un attento monitoraggio clinico.

Farmaci antiaggreganti piastrinici
Aumento del rischio emorragico (aumento dell'attività antiaggregante piastrinica). Se tali farmaci sono necessari, è necessario un attento monitoraggio clinico.

Derivati salicilici (per estrapolazione dall'acido acetilsalicilico)
Aumento del rischio emorragico (aumento dell'attività antiaggregante piastrinica associato all'effetto dei salicilati sulla mucosa gastroduodenale). Se tali farmaci sono necessari, è necessario un attento monitoraggio clinico.
In caso di impianto di stent vedere anche paragrafo "Precuzioni d'uso" e "Avvertenze speciali"

Anticoagulanti orali
Aumento del rischio emorragico (associazione dell'attività anticoagulante e dell'attività antiaggregante piastrinica). Se tali farmaci sono necessari, procedere ad un attento monitoraggio clinico e biologico (INR).

Eparine
Aumento del rischio emorragico (associazione dell'attività anticoagulante e dell'attività antiaggregante piastrinica). Se tali farmaci sono necessari, procedere ad un attento

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

monitoraggio clinico e biologico (APTT).

Associazioni con farmaci potenzialmente mielotossici
Deve essere evitata l'associazione con altri farmaci potenzialmente mielotossici.

Associazioni che richiedono speciali precauzioni

Teofillina
Aumento dei livelli di teofillina nel plasma con rischio di sovradosaggio (diminuzione della clearance totale plasmatica della teofillina). Effettuare un monitoraggio clinico e se necessario dosare i livelli plasmatici di teofillina. Aggiustare il dosaggio della teofillina durante e dopo il trattamento con ticlopidina.

Digossina
La contemporanea somministrazione di ticlopidina e digossina induce una leggera riduzione (circa il 15%) dei livelli plasmatici di digossina: tale riduzione non dovrebbe influire sull'efficacia terapeutica della digossina.

Fenobarbital
Nei volontari sani, gli effetti inibitori della ticlopidina sull'aggregazione piastrinica non vengono influenzati dalla somministrazione cronica di fenobarbital.

Fenitoina
Dagli studi in vitro è emerso che la ticlopidina non modifica il legame proteico plasmatico della fenitoina. Comunque, non esistono studi in vivo sulla interazione della ticlopidina e dei suoi metaboliti sul legame proteico. Esistono invece rare segnalazioni di aumento dei livelli della fenitoina e della sua tossicità, quando la ticlopidina è prescritta in associazione. Particolare attenzione deve essere rivolta alla contemporanea somministrazione di questo farmaco con ticlopidina e può essere utile rimonitorare le concentrazioni ematiche di fenitoina.

Altre terapie concomitanti
In vari studi clinici la ticlopidina è stata somministrata in associazione con betabloccanti, calcio antagonisti e diuretici: non sono state riportate interazioni avverse clinicamente significative.
Gli studi in vitro dimostrano che la ticlopidina si lega in modo reversibile alle proteine plasmatiche (98%) ma che non interagisce con il legame proteico del propanololo, farmaco base, anche esso altamente legato alle proteine.
L'emivita biologica dell'antipirina che viene metabolizzata attraverso il sistema del citocromo P-450 è aumentata del 25% nel caso di somministrazione concomitante di ticlopidina. Questo è atteso anche per le sostanze con simile metabolismo epatico. Soprattutto per le sostanze con uno stretto indice terapeutico, è necessario un aggiustamento della dose all'inizio e dopo la sospensione della terapia concomitante.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La somministrazione concomitante di ticlopidina e antiacidi porta ad un livello di ticlopidina plasmatica inferiore del 20-30%.
La terapia cronica con cimetidina aumenta significativamente i livelli plasmatici di ticlopidina,
In casi molto rari è stata riportata la riduzione dei livelli ematici di ciclosporina, per cui in caso di contemporanea somministrazione occorre controllare la concentrazione ematica di ciclosporina.

AVVERTENZE SPECIALI
Si possono osservare eventi avversi, qualche volta gravi, di natura ematologica ed emorragica. Agranulocitosi, pancitopenia e rari casi di leucemia sono stati segnalati nell'esperienza post-marketing.

Poiché la ticlopidina induce un allungamento del tempo di sanguinamento non deve essere somministrata in associazione con eparine, anticoagulanti orali e farmaci antiaggreganti piastrinici; comunque nei casi eccezionali di trattamenti concomitanti, è necessario effettuare uno stretto controllo clinico e di laboratorio.
Talvolta sono state osservate conseguenze fatali in seguito ad eventi avversi di natura ematologica ed emorragica. (vedere "Effetti indesiderati").

Gravidanza e allattamento
La sicurezza della ticlopidina nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. La ticlopidina non deve essere usata durante la gravidanza se non assolutamente necessario.
Studi condotti nel ratto hanno dimostrato che la ticlopidina viene escreta nel latte. La sicurezza della ticlopidina nelle donne che allattano non è stabilita.
La ticlopidina non deve essere usata durante l'allattamento se non assolutamente necessario.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari
Gli effetti indesiderati della ticlopidina, come capogiri, possono compromettere la capacità di guidare o di usare macchinari.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE
La posologia consigliata per la terapia a lungo termine è di 1 o 2 compresse al giorno, da assumersi durante i pasti.

Sovradosaggio
Sulla base delle proprietà farmacodinamiche il sovradosaggio può determinare un rischio di emorragia. Sulla base degli studi condotti sugli animali il sovradosaggio può determinare grave intolleranza gastrointestinale. In caso di tale evenienza, si consiglia l'induzione del vomito, la lavanda gastrica ed altre misure generali di supporto. Se è necessaria una rapida correzione del tempo di sanguinamento prolungato, una trasfusione di piastrine può invertire gli effetti della ticlopidina. La ticlopidina non viene rimossa per dialisi.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

EFFETTI INDESIDERATI

Gli eventi avversi sono classificati secondo la frequenza:

molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1000, <1/100), rara (≥1/10000, <1/1000), molto rara (<1/10000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per Sistemi e Organi	**Comune**	**Non comune**	**Rara**	**Molto rara**	**Non nota**
Patologie del sistema emolinfopoietico[1]	neutropenia, anche grave, agranulocitosi	casi di isolata trombocitopenia, in casi eccezionali accompagnata da anemia emolitica. Sepsi e shock settico possono essere complicazioni fatali dell'agranulocitosi	pancitopenia, aplasia midollare, porpora trombotica trombocitopenica, leucemia e trombocitosi		
Disturbi del sistema immunitario				reazioni immunologiche con diversa manifestazione, per esempio reazioni allergiche, eosinofilia, anafilassi, edema di Quincke, artralgia, vasculite, sindrome lupoide, pneumopatia allergica, nefropatia da ipersensibilità a volte con conseguente insufficienza renale.	
Patologie del sistema nervoso	mal di testa, capogiri	disturbi sensoriali (neuropatia periferica)	tinnito		

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
Patologie vascolari		complicanze emorragiche, soprattutto lividi o ecchimosi ed epistassi, ematuria o emorragia congiuntivale, emorragie peri e postoperatorie che possono essere gravi e a volte con conseguenze fatali	emorragie intracerebrali		
Patologie gastrointestinali	diarrea e nausea).	ulcera gastroduodenale		grave diarrea con colite (compresa la colite linfocitica). Se l'effetto è grave e persistente la terapia va interrotta.	
Patologie epatobiliari	aumento degli enzimi epatici, aumento (isolato o meno) della fosfatasi alcalina e delle transaminasi (aumento di più di due volte oltre i limiti superiori di normalità)	aumento della bilirubina.	epatite (citolitica e/o colestatica) e ittero colestatico	casi di epatite ad esito fatale e di epatite fulminante.	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	rash cutanei, per lo più maculopapulosi o orticarioidi, spesso accompagnati da prurito. Questi rash cutanei possono essere generalizzati.	dermatite esfoliativa		eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e sindrome di Lyell.	

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				febbre	
Esami diagnostici	aumento della colesterolemia e trigliceridemia.				

1): un esame emocromocitometrico completo è stato attentamente monitorato in 2 ampi studi clinici condotti su 2.048 pazienti con TIA/ictus trattati con ticlopidina (studi clinici multicentrici controllati CATS e TASS)

SCADENZA E CONSERVAZIONE
Scadenza: Vedere la data di scadenza riportata sulla confezione.
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.
Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI
COMPOSIZIONE
Una compressa rivestita contiene:

Principio attivo:
Ticlopidina cloridrato 250,00 mg

Eccipienti:
Cellulosa microcristallina - amido di mais - silice precipitata – magnesio stearato - ipromellosa - titanio diossido - macrogol 6000 - lattosio polvere. - povidone K 30

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO
250 mg Compresse rivestite, racchiuse in astuccio da 30 compresse

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
S.F. Group srl, via Tiburtina 1143 – 00156 Roma

PRODUTTORE
Francia Farmaceutici Industria Farmaco-Biologica S.r.l. - Via Dei Pestagalli, 7 - 20138 Milano
Special Product's Line S.p.A.. Via Campobello, 15 – 00040 Pomezia (Roma)

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco: ottobre 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).