

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gastrografin 370 mg iodio/ml soluzione gastroenterica

1. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di soluzione gastroenterica contengono 10 g di sodio amidotrizoato e 66 g di meglumina amidotrizoato (sodio diatrizoato e meglumina diatrizoato).

Eccipiente con effetto noto:

Sodio, vedere paragrafo 4.4.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione gastroenterica.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Questo medicinale è solo per uso diagnostico per somministrazione orale o rettale.

Gastrografin è un mezzo di contrasto radiografico per la visualizzazione del tratto gastrointestinale (anche in associazione con solfato di bario). Esso si presta sia per l'impiego orale che rettale.

L'uso di Gastrografin è principalmente indicato quando l'impiego del solfato di bario è inadeguato o controindicato, oppure quando i risultati con esso ottenibili sono insoddisfacenti. Gastrografin viene utilizzato particolarmente nei seguenti casi:

- sospetto di stenosi, parziali o totali
- emorragie acute
- pericolo di perforazione (ulcera peptica, diverticoli)
- qualsiasi altro stato acuto che possa richiedere un intervento chirurgico
- disturbi post-resezione dello stomaco o dell'intestino (pericolo di perforazione o deiscenza suturale)
- megacolon
- visualizzazione di corpi estranei o di tumori prima dell'endoscopia
- visualizzazione di fistole gastrointestinali.

Oltre che nei casi menzionati Gastrografin può essere usato in tutte le indicazioni del solfato di bario.

In associazione con il solfato di bario, Gastrografin consente un notevole miglioramento, da un punto di vista sia diagnostico che organizzativo, dell'esame di routine del transito gastrointestinale.

Gastrografin non è adatto unicamente nella diagnostica delle enteriti.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Informazioni generali

Per la presenza di additivi (aromatizzanti e un agente umidificante), Gastrografin non deve essere utilizzato per via intravascolare.

Gastrografin non deve essere somministrato non diluito in pazienti con ridotto volume plasmatico, ad esempio neonati, lattanti, bambini e pazienti disidratati, poiché in questi pazienti le complicanze ipovolemiche potrebbero essere particolarmente gravi.

Gastrografin non deve essere somministrato non diluito in pazienti con sospetta possibilità di aspirazione o fistola bronco-esofagea, poiché l'iperosmolarità può causare edema polmonare acuto, polmonite chimica, collasso respiratorio e morte.

Suggerimenti dietetici

Una precedente pulizia dell'intestino aumenta la validità diagnostica.

Idratazione

Bisogna assicurare un'adeguata idratazione sia prima che dopo la somministrazione del mezzo di contrasto. Questo è valido soprattutto per i pazienti affetti da mieloma multiplo, diabete mellito con nefropatia, poliuria, oliguria, iperuricemia, così come per i neonati, gli infanti, i bambini piccoli e gli anziani. Disturbi del bilancio idroelettrolitico devono essere corretti prima dell'esame diagnostico.

Neonati (<1 mese), infanti (1 mese–2 anni) e bambini (2-11 anni)

Gli infanti di età inferiore ad un anno e soprattutto i neonati sono soggetti a squilibri elettrolitici e ad alterazioni emodinamiche. Bisogna prestare particolare attenzione alla dose del mezzo di contrasto da somministrare, alla prestazione tecnica della procedura radiologica e allo stato di salute del paziente.

A causa della sua elevata pressione osmotica e della tendenza all'assorbimento da parte dell'intestino, Gastrografin non va somministrato nei neonati, negli infanti e nei bambini piccoli a dosaggi superiori a quelli raccomandati. Nei neonati e infanti spesso è possibile utilizzare con maggiore sicurezza mezzi di contrasto a bassa osmolarità piuttosto che Gastrografin ad elevata osmolarità.

- Posologia per uso orale

La posologia va adattata al tipo d'indagine ed all'età del paziente.

Adulti e bambini a partire dai 10 anni di età:

Visualizzazione dello stomaco: 60 ml

Esame seriato del tratto gastrointestinale: fino a 100 ml

Nei pazienti anziani e cachettici si consiglia di diluire il mezzo di contrasto con un eguale volume di acqua.

Bambini:

Neonati, lattanti e bambini piccoli: 15-30 ml (diluiti con un volume d'acqua 3 volte superiore).

Bambini (sotto i 10 anni di età): 15-30 ml (eventualmente diluiti con un volume d'acqua doppio)

- Posologia per uso rettale

Adulti:

Fino a 500 ml di soluzione diluita (ottenuta diluendo Gastrografin con un volume d'acqua 3-4 volte superiore)

Bambini:

Bambini (fino a 5 anni): fino a 500 ml di soluzione diluita (ottenuta diluendo Gastrografin con un volume d'acqua 5 volte superiore)

Bambini (sopra i 5 anni): fino a 500 ml di soluzione diluita (ottenuta diluendo Gastrografin con un volume d'acqua 4 - 5 volte superiore)

- Posologia in associazione con solfato di bario.

Adulti e bambini a partire dai 10 anni di età:

In aggiunta alle usuali quantità di solfato di bario: 30 ml di Gastrografin

Bambini:

In aggiunta alle usuali quantità di solfato di bario:

Bambini (fino a 5 anni): 2 – 5 ml di Gastrografin per 100 ml di sospensione di solfato di bario

Bambini (da 5 a 10 anni): 10 ml di Gastrografin per 100 ml di sospensione di solfato di bario

Qualora fosse necessario (in caso di pilorospatismo o stenosi pilorica), la quantità di Gastrografin nella sospensione può essere ulteriormente aumentata senza che ciò possa interferire con l'intensità del contrasto.

Le radiografie dello stomaco si possono eseguire con le normali metodiche sia usando Gastrografin da solo sia in associazione con il solfato di bario. I tempi di svuotamento dello stomaco sono identici a quelli della sospensione di solfato di bario.

Il riempimento dell'intestino risulta invece più breve. Quando Gastrografin viene somministrato da solo, il mezzo di contrasto generalmente giunge al retto entro 2 ore, mentre in associazione con il solfato di bario il transito può protrarsi fino a tre ore o più in singoli casi. Il tempo più favorevole per scattare le radiografie del colon è segnalato dallo stesso paziente quando avverte lo stimolo alla defecazione, che non manca mai.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ai mezzi di contrasto iodati o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Paraproteinemie di Waldenström, il Mieloma Multiplo ed in gravi stati di insufficienza epatica e renale.
- Non diluito in pazienti con ridotto volume plasmatico, ad esempio neonati, lattanti, bambini e pazienti disidratati, (vedere paragrafo 4.2)
- Non diluito in pazienti con sospetta possibilità di aspirazione o fistola bronco-esofagea, (vedere paragrafo 4.2)

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I seguenti rischi sono maggiori in caso di somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto iodati, ma sono ugualmente rilevanti anche per l'uso enterale di Gastrografin.

- Ipersensibilità (vedere paragrafo 4.3)

L'impiego del farmaco nei pazienti con ipersensibilità nota a Gastrografin o a uno dei suoi eccipienti deve essere valutato attentamente sotto il profilo del rapporto rischio/beneficio, a causa di un maggior rischio di reazioni anafilattoidi/di ipersensibilità.

Pazienti con ipersensibilità o precedente reazione a mezzi di contrasto iodati hanno un rischio maggiore di manifestare reazioni gravi. Tuttavia, tali reazioni sono irregolari e imprevedibili in natura.

In pazienti con predisposizione allergica, con nota ipersensibilità ai mezzi di contrasto iodati o con anamnesi di asma, deve essere preso in considerazione il pretrattamento con antistaminici e /o glucocorticoidi.

Pazienti con asma bronchiale sono particolarmente a rischio di manifestare broncospasmi o reazioni di ipersensibilità.

Come per gli altri mezzi di contrasto, Gastrografin può essere associato a reazioni anafilattoidi/di ipersensibilità o altre reazioni idiosincrasiche caratterizzate da manifestazioni a livello cutaneo, respiratorio o cardiovascolare, fino a gravi reazioni tra cui shock.

Sono possibili reazioni ritardate (dopo alcune ore o giorni) (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

Sono stati riportati nausea, vomito, lieve angioedema, congiuntivite, tosse, prurito, rinite, starnuti e orticaria. Queste reazioni, che possono verificarsi indipendentemente dalla dose e dalla via di somministrazione, possono essere i primi segni di un incipiente stato di shock.

Se si manifestano reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati"), la somministrazione del mezzo di contrasto deve essere interrotta immediatamente e – se necessario – deve essere istituita una terapia specifica attraverso un accesso venoso.

Si raccomanda la disponibilità all'adozione di contromisure immediate in caso d'emergenza, nonché di farmaci per il trattamento di reazioni di ipersensibilità.

Il rischio di reazioni anafilattoidi/di ipersensibilità è più elevato nei seguenti casi:

- eventuali precedenti disturbi allergici
- anamnesi di asma bronchiale
- precedente reazione anafilattoide/di ipersensibilità ai mezzi di contrasto iodati

L'impiego del farmaco nei pazienti con una precedente reazione anafilattoide/di ipersensibilità a qualsiasi altro mezzo di contrasto iodato deve essere valutato attentamente sotto il profilo del rapporto rischio/beneficio, a causa del maggior rischio di reazioni anafilattoidi/di ipersensibilità in tali pazienti.

I pazienti in trattamento con beta-bloccanti che manifestano tali reazioni possono essere resistenti ai beta-agonisti.

I pazienti con disturbi cardiovascolari sono maggiormente soggetti a esiti gravi o persino fatali di severe reazioni anafilattoidi/di ipersensibilità.

- Disfunzione tiroidea

Si richiede una valutazione particolarmente accurata dei rischi/benefici in pazienti con accertato o presunto ipertiroidismo o gozzo, in quanto in tali pazienti i mezzi di contrasto iodati possono interferire con la funzionalità tiroidea e aggravare o indurre ipertiroidismo e crisi tireotossica.

In pazienti con ipertiroidismo accertato o presunto, si può esaminare la possibilità di eseguire test sulla funzionalità tiroidea prima di somministrare Gastrografin e/o di adottare un trattamento tireostatico preventivo.

L'esposizione ad alte dosi di iodio può portare all'ipotiroidismo transitorio. I neonati, specialmente i neonati pretermine, sono particolarmente sensibili all'eccesso di iodio. Pertanto si raccomanda di monitorare la funzione tiroidea nei neonati, specialmente nei neonati pretermine, che siano stati esposti a Gastrografin, attraverso la madre durante la gravidanza oppure nel periodo neonatale poiché l'esposizione a una dose eccessiva di iodio può causare ipotiroidismo, che può richiedere trattamento.

Stato di salute precario

La necessità dell'esame deve essere valutata molto attentamente nei pazienti con uno stato di salute precario.

- Solfato di bario

Se si utilizza Gastrografin assieme a preparati a base di solfato di bario, si deve richiamare l'attenzione sulle controindicazioni, sulle avvertenze e sui possibili effetti collaterali relativi a tali preparati.

- Apparato gastrointestinale

La ritenzione prolungata di Gastrografin nel tratto gastrointestinale (ad es. in presenza di ostruzione, stasi) può causare danni ai tessuti, sanguinamento, necrosi e perforazione intestinale.

- Idratazione

Si raccomanda di assicurare e mantenere un'adeguata idratazione e un corretto equilibrio elettrolitico dei pazienti, in quanto l'iperosmolarità di Gastrografin può causare disidratazione e squilibrio elettrolitico.

Eccipienti con effetti noti:

Gastrografin per uso orale contiene da 224.40 a 374.00 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per ciascuna dose (60-100 ml). Questo equivale a 11.2-18.7% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Gastrografin in combinazione con solfato di bario contiene 112.20 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per ciascuna dose (30 ml). Questo equivale a 5.6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Questo è rilevante anche per i bambini per cui l'assunzione massima giornaliera è considerata essere proporzionale a quella per gli adulti e basata sul fabbisogno energetico.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Le reazioni di ipersensibilità possono essere aggravate in pazienti che assumono beta-bloccanti, specialmente nei soggetti con asma bronchiale. Pazienti che manifestano tali reazioni durante l'assunzione di beta-bloccanti possono essere resistenti al trattamento delle reazioni anafilattoidi/di ipersensibilità con beta-agonisti.

Interleukina-2: Il precedente trattamento (fino a parecchie settimane) con Interleukina-2 è associato ad un maggiore rischio di reazioni ritardate a Gastrografin.

- Interferenza con test diagnostici

Radioisotopi: La diagnosi e la terapia di alterazioni tiroidee con radioisotopi tireotropi possono essere ostacolate fino a parecchie settimane dopo la somministrazione di agenti di contrasto iodati a causa del ridotto uptake dei radioisotopi.

4.6. Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono stati condotti studi adeguati e sufficientemente controllati sulle donne in stato di gravidanza.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sullo sviluppo embrionale/fetale (vedere paragrafo 5.3 “Dati preclinici di sicurezza”).

È necessario essere prudenti nell’impiego di Gastrografin in donne in stato di gravidanza.

Dal momento che, dove possibile, l’esposizione alle radiazioni deve essere evitata durante la gravidanza, i benefici di un’indagine diagnostica con raggi X, con o senza mezzo di contrasto, devono essere attentamente valutati rispetto ai possibili rischi.

Allattamento

Dopo uso intravascolare, sali dell’acido diatrizoico sono escreti nel latte materno umano. Tuttavia, alle dosi consigliate di Gastrografin non sono attesi effetti sul lattante. L’allattamento è probabilmente sicuro, in particolare tenendo conto del basso assorbimento enterale di Gastrografin.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchinari

Non noti.

4.8. Effetti indesiderati

Frequenza delle reazioni avverse secondo segnalazioni spontanee e dati ricavati dalla letteratura:

Gli effetti indesiderati correlati all’uso di mezzi di contrasto iodati sono normalmente da lievi a moderati e di natura transitoria. Sono tuttavia state riportate reazioni gravi e potenzialmente letali, in alcuni casi anche morte.

Vomito, nausea e diarrea sono le reazioni registrate con maggiore frequenza.

Nella tabella sottostante sono riportati gli effetti indesiderati secondo la classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA (MedDRA SOC).

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100)	Raro (<1/1.000)	Non Nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del sistema immunitario		Shock anafilattoide Reazione anafilattoide/di ipersensibilità	
Patologie endocrine		Ipertiroidismo	Ipotiroidismo
Disturbi del metabolismo e della		Squilibrio del ricambio idrico ed elettrolitico	

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100)	Raro (<1/1.000)	Non Nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
nutrizione			
Patologie del sistema nervoso		Alterazioni della coscienza Mal di testa Capogiro	
Patologie cardiache		Arresto cardiaco Tachicardia	
Patologie vascolari		Shock Ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Broncospasmo Dispnea Aspirazione del farmaco Edema polmonare a seguito di aspirazione Polmonite da aspirazione	
Patologie gastrointestinali	Vomito Nausea Diarrea	Perforazione intestinale Dolore addominale Formazione di vesciche a livello orale e delle mucose	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Necrolisi epidermica tossica Orticaria Rash Prurito Eritema Edema facciale	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia Sudorazione	

L'elenco contiene il termine MedDRA più adeguato a descrivere una determinata reazione, nonché il suo sinonimo e le condizioni correlate.

Disturbi del sistema immunitario, reazione anafilattoide/ipersensibilità:

L'ipersensibilità sistemica è rara, per lo più lieve e si manifesta in genere sotto forma di reazioni cutanee. Non si può tuttavia escludere completamente la possibilità di una grave reazione d'ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Patologie gastrointestinali:

La soluzione ipertonica di Gastrografin può provocare manifestazioni diarroiche che scompaiono però non appena l'intestino si sia svuotato. Una colite od una enterite in atto possono transitoriamente aggravarsi. In caso di ostruzione, il contatto prolungato con la mucosa intestinale può causare erosioni e necrosi intestinale.

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 all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9. Sovradosaggio

Si raccomanda di compensare disturbi del bilancio idroelettrolitico causati da sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Mezzi di contrasto radiologici idrosolubili, nefrotropici, ad alta osmolarità.

Codice ATC: V08AA

Il principio attivo contenuto nella formulazione di Gastrografin è un sale dell'acido amido(dia-)trizoico nel quale lo iodio che assorbe la radiazione X è presente in un legame chimico stabile. Le caratteristiche chimico-fisiche di Gastrografin sono riportate di seguito:

Concentrazione di iodio (mg/ml)

370

Osmolarità (osm/kg H₂O)
a 37 °C

2.15

Viscosità (mPa·s)
a 20 °C
a 37 °C

18.5

8.9

Densità (g/ml)
a 20 °C
a 37 °C

1.427

1.417

pH

6.0-7.0

5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'assorbimento dell'acido amidotrizoico, l'agente radiopaco di Gastrografin, dopo somministrazione orale è solo del 3%. Anche in assenza di perforazione, sono stati osservati in alcuni pazienti più alti livelli di assorbimento dimostrati dall'opacizzazione dei calici renali e degli ureteri.

Se è presente una perforazione del tratto gastrointestinale, Gastrografin passa nella cavità addominale e nei tessuti circostanti, dove viene assorbito e infine escreto per via renale.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I correttori di gusto saccarina sodica ed essenza di anice, il solubilizzante polisorbato 80 così come l'additivo stabilizzante sodio edetato contenuti in Gastrografin sono considerati innocui alle dosi utilizzate. Pertanto, la valutazione del rischio è stata effettuata solo per i composti di contrasto sodio e meglumina amidotrizoato.

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità sistemica, genotossicità, tossicità riproduttiva, tollerabilità locale e potenziale sensibilizzazione da contatto.

- Tossicità sistemica

Sulla base dei risultati degli studi preclinici di tossicità acuta, non c'è alcun rischio di intossicazione acuta con l'uso di Gastrografin.

Non sono stati condotti studi di tollerabilità sistemica in seguito a ripetute somministrazioni orali né sono stati ritenuti necessari. Solo quantità molto piccole di amidotrizoato sono disponibili a livello sistemico.

Studi di tollerabilità sistemica con meglumina o sodio amidotrizoato, dopo somministrazioni giornaliere ripetute per via endovenosa, non hanno dato prove contrarie alla singola dose diagnostica somministrata per via endovenosa generalmente utilizzata nell'uomo. Ciò è a maggior ragione vero nel caso della somministrazione orale nelle suddette circostanze.

- Potenziale genotossico, cancerogenicità

Studi in vivo e in vitro sugli effetti genotossici (test di mutazione genica, cromosomica e genomica) utilizzando una miscela di sali di sodio e meglumina amidotrizoato non hanno evidenziato alcun potenziale mutagenico di Gastrografin.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità. Data l'assenza di effetti genotossici e considerando la stabilità metabolica, la farmacocinetica e l'assenza di qualsiasi indicazione di effetti tossici del sodio e della meglumina amidotrizoato sui tessuti a rapida crescita, così come il fatto che Gastrografin viene somministrato solo una volta, non c'è alcun rischio evidente di effetti cancerogenici nell'uomo.

Tossicità riproduttiva

Studi di tossicità riproduttiva nell'animale con somministrazione endovenosa di meglumina o sodio amidotrizoato non hanno evidenziato alcun potenziale teratogeno o embriotossico. Dato il basso riassorbimento dal tratto gastrointestinale (vedi studi di tollerabilità sistemica) non è atteso alcun rischio né per la gravidanza né per il feto in seguito a somministrazione involontaria di Gastrografin in gravidanza.

Tollerabilità locale e potenziale sensibilizzazione da contatto

Non sono stati condotti studi di tollerabilità locale con Gastrografin sulle mucose nel tratto gastrointestinale. Tuttavia, studi di tollerabilità locale con meglumina amidotrizoato in seguito a somministrazione intraperitoneale così come nell'ovidotto non hanno dato indicazione su possibili effetti avversi locali sulle mucose del tratto gastrointestinale umano. Questa valutazione è supportata da molti anni di esperienza clinica con Gastrografin.

Studi sull'effetto di sensibilizzazione da contatto non hanno evidenziato alcuna potenziale sensibilizzazione da contatto della meglumina amidotrizoato. Tuttavia, molti anni di esperienza clinica con Gastrografin indicano che possono verificarsi reazioni anafilattoidi che notoriamente compaiono dopo la somministrazione di altri mezzi di contrasto iodati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Sodio edetato, saccarina sodica, essenza di anice, polisorbato 80, acqua depurata.

6.2. Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione".

6.3. Periodo di validità

4 anni a confezionamento integro.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C; conservare al riparo dalla luce e dai raggi X.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Contenitore: Flacone di vetro giallo (classe idrolitica III) chiuso con capsula di polietilene alta densità con guarnizione interna di polietilene bassa densità.

Confezione: flacone da 100 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

A temperature inferiori a 7°C Gastrografin può presentare tendenza alla cristallizzazione, fenomeno reversibile dopo il riscaldamento e l'agitazione. Con ciò non viene influenzata l'efficacia e la stabilità del preparato.

La soluzione di mezzo di contrasto non utilizzata entro 1 giorno dall'apertura del flacone deve essere eliminata.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BAYER SpA – Viale Certosa, 130 – 20156 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Flacone da 100 ml AIC n. 023085020

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

09.11.1974/01.06.2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco