# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

**MOTICLOD** 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile
**MOTICLOD** 300 mg/10 ml soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

**MOTICLOD 100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile**
Ogni fiala contiene:
*Principio attivo*
Disodio clodronato tetraidrato 125 mg pari a disodio clodronato
mg 100

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

**MOTICLOD 300 mg/10 ml soluzione per infusione endovenosa**
Ogni fiala contiene:
*Principio attivo*
Disodio clodronato tetraidrato 375 mg pari a disodio clodronato
mg 300
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile Soluzione per infusione

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Osteolisi tumorale. Mieloma multiplo, iperparatiroidismo primario.
Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post menopausale.

### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Il clodronato è eliminato prevalentemente per via renale. Pertanto, durante il trattamento con Clodronato è necessario garantire un adeguato apporto di liquidi.
*Osteolisi tumorale - Mieloma multiplo - Iperparatiroidismo primario*
Lo schema posologico deve essere considerato orientativo e può quindi essere adattato alla necessità del singolo paziente.
a) Fase di attacco
200 - 300 mg/die in unica somministrazione per via endovenosa lenta per 3-8 giorni in relazione all'andamento dei parametri clinici e di laboratorio (calcemia, idrossiprolinuria, ecc.)
b) Fase di mantenimento
100 mg/die per via intramuscolare per 2-3 settimane.
Tali cicli possono essere ripetuti ad intervalli variabili a seconda dell'evoluzione della malattia. La valutazione periodica dei parametri di riassorbimento osseo può utilmente indirizzare i cicli terapeutici.

*Prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post menopausale*



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

La posologia in funzione del quadro clinico e dei valori mineralometrici può variare, come di seguito riportato:
Per via intramuscolare 100 mg ogni 7-14 giorni o per infusione endovenosa 200 mg ogni 3-4 settimane, per 1 anno o più a seconda delle condizioni del paziente.
Non è stata stabilità la durata ottimale del trattamento con bisfosfonati per l'osteoporosi. La necessità di un trattamento continuativo deve essere rivalutata in ogni singolo paziente periodicamente in funzione dei benefici e rischi potenziali, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

- Bambini

La sicurezza e l'efficacia del farmaco in pazienti pediatrici non sono state stabilite

- Anziani

Non ci sono particolari raccomandazioni di dosaggio del farmaco per gli anziani. Gli studi clinici effettuati hanno incluso pazienti con età superiore ai 65 anni e non sono stati riportati eventi avversi specifici per questo gruppo di età.

**4.2.1 Infusione endovenosa (solo per terapie a breve termine)**
Durante il trattamento endovenoso con Moticlod deve essere assicurata un'adeguata idratazione.

- Pazienti con insufficienza renale

Si raccomanda di ridurre il dosaggio della somministrazione di clodronato come segue:

| Grado di insufficienza renale: Creatinine Clearance, ml/min | Riduzione del dosaggio, % |
|---|---|
| 50-80 | 25 |
| 12-50 | 25-50 |
| <12 | 50 |

Si raccomanda di somministrare clodronato prima dell'emodialisi, di ridurre la dose del 50% nei giorni liberi da dialisi e di limitare lo schema di trattamento a 5 giorni. É da notare che la dialisi peritoneale rimuove scarsamente il clodronato dalla circolazione.
.

**4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o agli eccipienti.
Trattamenti concomitanti con altri bisfosfonati.

**4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**
Durante il trattamento con clodronato deve essere mantenuto un adeguato introito di liquidi. Questo è particolarmente importante quando la somministrazione di clodronato avviene per via endovenosa e in pazienti con ipercalcemia o insufficienza renale.
Prima e durante il trattamento deve essere monitorata la funzionalità renale mediante i livelli di creatinina, calcio e fosfato sierici.
Negli studi clinici si sono verificati aumenti asintomatici e reversibili delle transaminasi, senza modifiche degli altri test di funzionalità epatica. Si consiglia il monitoraggio delle transaminasi (vedi anche sezione 4.8).
Poiché il farmaco è eliminato prevalentemente per via renale, si consiglia cautela nel trattamento di pazienti con insufficienza renale (vedi adattamenti posologici alla sezione 4.2), particolarmente quando il farmaco venga somministrato per via endovenosa. In tali casi l'uso del clodronato andrà effettuato solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e monitorando frequentemente gli indici di funzionalità renale. La somministrazione endovenosa di dosi notevolmente superiori a quelle raccomandate può causare grave danno renale, specialmente se la velocità di infusione è troppo alta.

Nella fase iniziale di trattamento oncologico e comunque nelle forme più gravi, è consigliabile somministrare il prodotto in NaCl 0.9% o in soluzione glucosata al 5%, per via endovenosa, mediante perfusione lenta (2-3 ore).



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*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

L'osteonecrosi della mandibola e/o mascella, generalmente associata ad estrazione dentale e/o ad infezione locale (osteomielite inclusa), è stata riportata in pazienti con cancro in trattamento con regimi comprendenti i bisfosfonati somministrati sia per via endovenosa che per via orale. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. L'osteonecrosi della mandibola e/o mascella è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con i bisfosfonati orali.
Prima di iniziare il trattamento con i bisfosfonati in pazienti con concomitanti fattori di rischio (come cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale) deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive.
Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mascella durante la terapia con i bisfosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bisfosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola e/o mascella.

Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

Moticlod 30mg/ml soluzione per infusione contiene 47,7 mg di sodio per dose. Questo deve essere considerato nei pazienti sottoposti a dieta controllata di sodio.

Fratture atipiche del femore
Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bisfosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte, possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato con reperti di diagnostica per immagini a evidenze radiografiche di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. E' stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.
Durante il trattamento con bisfosfonati i pazienti devono essere informati di segnalare qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che manifesti tali sintomi deve essere valutato per la presenza di un'incompleta frattura del femore.

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bisfosfonati, prevalentemente in associazione a terapie di lungo termine. Tra i possibili fattori di rischio dell'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi e la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezione o trauma. L'eventualità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere valutata in pazienti trattati con bisfosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI.

**4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

E' controindicato l'uso concomitante con altri bisfosfonati.
L'uso contemporaneo del clodronato con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), più spesso con diclofenac, è stato associato a disfunzione renale.
A causa dell'aumentato rischio d'ipocalcemia, deve essere usata cautela in caso di somministrazione contemporanea di clodronato con aminoglicosidi.



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*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).*

E' stato riportato che l'uso concomitante di estramustina fosfato con clodronato aumenta la concentrazione sierica di estramustina fosfato fino ad un massimo dell'80%.
Il clodronato forma complessi con cationi bivalenti scarsamente solubili in acqua. Pertanto, il clodronato non deve essere somministrato endovena con soluzioni contenenti cationi bivalenti (ad es.: soluzione di Ringer).

## 4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

### 4.6.1 Fertilità

In studi su animali, il clodronato non causa danni fetali, ma grosse dosi riducono la fertilità maschile.
Non sono disponibili dati clinici sull'effetto del clodronato sulla fertilità dell'uomo. Per l'uso di clodronato in gravidanza e durante l'allattamento, vedi le sezioni 4.6.2 e 4.6.3

### 4.6.2 Gravidanza

Sebbene negli animali il clodronato passa attraverso la barriera placentare, non è noto, negli esseri umani, se esso passa nel feto. Inoltre, non si conosce se nell'uomo il clodronato possa causare danno fetale o influenzare la funzione riproduttiva. C'è solo una limitata quantità di dati sull'uso del clodronato nella donna in gravidanza. Moticlod non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile non protette da una efficace terapia contraccettiva.

### 4.6.3 Allattamento

Negli esseri umani non è noto se il clodronato sia escreto nel latte materno. Non può essere escluso un rischio per il lattante. Pertanto, durante il trattamento con Moticlod, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

## 4.7. Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Il farmaco non ha effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

## 4.8. Effetti indesiderati

In pazienti in trattamento con regimi comprendenti i bisfosfonati somministrati principalmente per via endovenosa è stata riportata osteonecrosi della mandibola e/o mascella, generalmente associata ad estrazione dentale e/o ad infezione locale (v. anche par. 4.4). La maggior parte delle segnalazioni riguarda pazienti oncologici, ma si sono verificati anche casi in pazienti trattati per osteoporosi.
In rare circostanze i bisfosfonati (incluso il clodronato) sono stati associati a disturbi visivi e oculari. Nel caso si verifichino tali disturbi è necessario interrompere il trattamento e far riferimento ad un oftalmologo
La reazione più comunemente riportata è la diarrea, che usualmente è lieve ed è più frequente con i dosaggi più alti.
Queste reazioni avverse possono manifestarsi sia col trattamento orale sia con quello endovenoso, sebbene possa differire la loro frequenza.



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*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

| Classificazione sistemica organica | Comune<br>da ≥ 1/100 a < 1/10 | Rara<br>da ≥ 1/10.000 a < 1/1.000 |
|---|---|---|
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Ipocalcemia asintomatica | Ipocalcemia sintomatica.<br>Aumento del paratormone sierico associato con ridotto calcio sierico. Aumento della fosfatasi alcalina sierica * |
| Patologie gastrointestinali | Diarrea**<br>Nausea** Vomito** | |
| Patologie epatobiliari | Aumento delle transaminasi, usualmente entro il range di normalità. | Aumento delle transaminasi due volte superiore al range di normalità, senza altre anomalie della funzionalità epatica. |
| Patologie della cute e dei tessuti sottocutanei | | Reazioni d'ipersensibilità che si manifestano come reazioni cutanee |

* In pazienti con metastasi, possono anche essere dovute al coinvolgimento epatico o osseo.
** Usualmente lievi
Viene usato il più appropriato termine MedDRA per descrivere una reazione, i suoi sinonimi e le condizioni correlate.

Molto raro: osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).

**Esperienza post-marketing**

• Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Compromissione della funzione respiratoria nei pazienti con asma sensibile all'aspirina. Reazioni di ipersensibilità che si manifestano come disturbi respiratori.

• Patologie renali ed urinarie
Insufficienza renale (aumento della creatinina sierica e proteinuria), grave danno renale specialmente dopo rapida infusione endovenosa di alte dosi di clodronato (per le istruzioni sulla posologia vedi sezione 4.2 sotto "Infusione endovenosa" capitolo "Pazienti con insufficienza renale").
Singoli casi di insufficienza renale, raramente con esito fatale, sono stati riportati specialmente con l'uso concomitante di FANS, più spesso diclofenac.
• Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Sono stati riportati isolati casi di osteonecrosi della mandibola, primariamente in pazienti che erano stati precedentemente trattati con amino-bisfosfonati come zoledronato e pamidronato (vedi anche sezione 4.4). In pazienti che assumono clodronato è stato riportato grave dolore osseo, articolare e/o muscolare. Tuttavia, tali segnalazioni sono state infrequenti e, negli studi randomizzati controllati con placebo, non appaiono differenze fra i pazienti trattati con placebo o con clodronato. L'esordio dei sintomi varia da giorni a diversi mesi dopo l'inizio della terapia con clodronato.
• Patologie dell'occhio
Durante l'esperienza post-marketing con clodronato sono stati riportati casi di uveite. Le seguenti reazioni sono state riportate con altri bisfosfonati: congiuntiviti, episclerite e sclerite. La congiuntivite è stata riportata solo con clodronato in un paziente in trattamento concomitante con un altro bisfosfonato. Finora, episclerite e sclerite non sono stati riportati con clodronato (reazione avversa di classe dei bisfosfonati).

Durante l'esperienza post-marketing sono state riportate le seguenti reazioni (frequenza rara): Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bisfosfonati).

## 4.9. Sovradosaggio



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*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

Nonostante non vi siano esperienze di sovradosaggio, è tuttavia teoricamente possibile che elevate quantità di prodotto possano indurre ipocalcemia. In tali evenienze il trattamento dovrà consistere nella correzione dell'ipocalcemia mediante supplemento alimentare adeguato o, in casi gravi, mediante somministrazione endovenosa di calcio.
Qualora dovessero verificarsi alterazioni della funzionalità renale per la formazione di aggregati di calcio, a seguito di somministrazione intravenosa, la terapia dovrà mirare al ripristino della funzionalità stessa.
E' stato riportato un caso di uremia e danno al fegato dopo l'ingestione accidentale di 20.000 mg (50 x 400 mg) di clodronato.

- Sintomi

Sono stati riportati aumento della creatinina sierica e disfunzione renale con alte dosi di clodronato somministrato per via endovenosa.

- Trattamento

Il trattamento del sovradosaggio deve essere sintomatico. Deve essere assicurata un'adeguata idratazione, e devono essere monitorati la funzionalità renale e il calcio sierico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Il disodio clodronato appartiene alla categoria dei difosfonati, farmaci in grado di inibire la formazione e la dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite. Le indagini farmacologiche e cliniche hanno dimostrato il rimarchevole effetto inibitorio del disodio clodronato sul riassorbimento osseo, inibendo l'attività osteoclastica in tutte le condizioni sperimentali e cliniche nelle quali questa risulti esageratamente aumentata.
Tra queste condizioni vanno annoverate affezioni di tipo neoplastico quali le metastasi ossee e il mieloma multiplo, endocrinopatie quali l'iperparatiroidismo primario, nonché le osteopatie metaboliche quali l'osteopenia da immobilizzazione e, in particolar modo, l'osteoporosi postmenopausale.
Di particolare rilievo è risultata inoltre l'efficacia del disodio clodronato nel trattamento delle crisi ipercalcemiche.
Recenti ricerche hanno dimostrato l'efficacia del farmaco nel ridurre la morbidità scheletrica secondaria a neoplasie maligne, in particolare nel carcinoma mammario.
Rilevante è infine l'effetto antalgico del farmaco nel trattamento del dolore secondario a metastasi ossee, effetto che si instaura fin dai primi giorni di trattamento per via endovenosa.
L'uso prolungato del farmaco non induce difetti di mineralizzazione ossea, come confermato da indagini bioptiche.

### 5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Dopo una dose IV, il disodio clodronato mostra un profilo di concentrazione plasmatica che si adatta ad un modello a due compartimenti, con t½α di circa 0,3 ore e t½ß di circa 2 ore. Il t½ della fase terminale di eliminazione è di circa 13 ore, e costituisce il 10-15% dell'escrezione renale del farmaco.
La clearance totale è di circa 110 mL/min e la clearance renale è di circa 90 mL/min.

Distribuzione
Il volume di distribuzione è di circa 20 L. Circa il 20% della quantità di farmaco assorbita è legata all'osso. Il legame del clodronato alle proteine sieriche è modesto e di entità variabile, tra il 2% e il 36%.
Non sono disponibili dati sul passaggio nel latte materno umano.

Metabolismo
Il disodio clodronato non viene metabolizzato.



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

Escrezione
Il disodio clodronato viene eliminato principalmente per via renale. Tra il 60% e l'80% della dose assorbita si ritrova nelle urine entro 48 ore. La sostanza che è legata all'osso (circa il 20% della quantità assorbita) sarà escreta più lentamente, ad una velocità che dipende dal turnover dell'osso stesso.

### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta del disodiodiclorometilendifosfonato è risultata essere notevolmente bassa.
Ratto: $DL_{50}$ 1700 mg/Kg os; 430 mg/Kg e.p.; 65 mg/Kg e.v.
Tossicità cronica: per os nel ratto, fino a 200 mg/kg/die per oltre 6 mesi, nessun effetto tossico; per os nel cane, fino a 40 mg/kg/die per oltre 6 mesi, nessun effetto tossico.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

Sodio bicarbonato, acqua per preparazioni iniettabili.

### 6.2. Incompatibilità

Incompatibile con soluzioni alcaline o soluzioni ossidanti.
Il clodronato forma complessi con ioni bivalenti e pertanto non deve essere miscelato con soluzioni contenenti calcio (es. soluzioni di ringer).

### 6.3. Periodo di validità

2 anni

### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

**Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione**

### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile. Astuccio contenente 6 fiale di vetro neutro incolore
100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile. Astuccio contenente 12 fiale di vetro neutro incolore
300 mg/10 ml soluzione per infusione. Astuccio contenente 6 fiale di vetro neutro incolore

### 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratorio Italiano Biochimico Farmaceutico LISAPHARMA S.p.A.
Via Licinio, 11 - 22036 ERBA (CO)

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile. 6 fiale da 3,3ml A.I.C. 035044015
100 mg/3,3 ml soluzione iniettabile. 12 fiale da 3,3ml A.I.C. 035044027



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
*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

300 mg/10 ml soluzione per infusione. 6 fiale da 10ml A.I.C. 035044039

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

14 Novembre 2011

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

*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).*