RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gentamicina B. Braun 1 mg/ml soluzione per infusione
Gentamicina B. Braun 3 mg/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mg/ml di soluzione per infusione:
1 ml di soluzione per infusione contiene gentamicina solfato equivalente a 1 mg di gentamicina.
1 flacone da 80 ml contiene 80 mg di gentamicina.
Eccipiente con effetti noti: 283 mg (12 mmol) di sodio (cloruro) per flacone da 80 ml
3 mg/ml di soluzione per infusione:
1 ml di soluzione per infusione contiene gentamicina solfato equivalente a 3 mg di gentamicina.
1 flacone da 80 ml contiene 240 mg di gentamicina.
1 flacone da 120 ml contiene 360 mg di gentamicina.
Eccipiente con effetti noti: 283 mg (12 mmol) di sodio (cloruro) per flacone da 80 ml
425 mg (18 mmol) di sodio (cloruro) per flacone da 120 ml
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.
Soluzione acquosa limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Per il trattamento di infezioni gravi causate da batteri suscettibili a gentamicina quando non sono efficaci antimicrobici meno tossici.
Gentamicina B. Braun 1 mg/ml soluzione per infusione e Gentamicina B. Braun 3 mg/ml soluzione per infusione devono essere usate per tutte le indicazioni, ad eccezione di complicate infezioni delle vie urinarie, solo in combinazione con altri antibiotici pertinenti (prevalentemente insieme a antibiotico beta-lattamico o a antibiotico efficace contro batteri anaerobi).
In queste condizioni, Gentamicina B. Braun 1 mg/ml soluzione per infusione e Gentamicina B. Braun 3 mg/ml soluzione per infusione possono essere usate in:

- infezioni complicate e recidivanti delle vie urinarie;
- infezioni nosocomiali delle vie aeree inferiori, compresa la polmonite grave;
- infezioni intraddominali, compresa la peritonite;
- infezioni cutanee e dei tessuti molli, comprese ustioni gravi;
- setticemia, compresa la batteriemia;
- trattamento dell'endocardite batterica;
- trattamento delle infezioni chirurgiche.

Seguire le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Posologia nei pazienti con funzione renale normale
Adulti e adolescenti

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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

Trattamento delle infezioni batteriche
La dose giornaliera consigliata negli adolescenti e negli adulti con funzione renale normale è di 3-6 mg/kg di peso corporeo al giorno somministrati da 1 (preferibile) fino a 2 singole dosi.

Per il trattamento delle infezioni gravi e quando la suscettibilità dell'agente patogeno è relativamente scarsa, può essere necessaria una dose giornaliera massima di 6 mg/kg.

La gentamicina ha un effetto postantibiotico a lunga durata d'azione (vedere paragrafo 5.1). Studi recenti *in vitro* e *in vivo* dimostrano che l'assorbimento di aminoglicosidi nella corteccia renale è limitato e pertanto con concentrazioni plasmatiche massime di gentamicina più elevate (dopo la mono-somministrazione giornaliera), nei reni si accumulano meno aminoglicosidi rispetto a quanto avvenga con dosi ripetute convenzionali.

In caso di trattamento in associazione (ad es. con un antibiotico beta-lattamico al dosaggio normale), è inoltre possibile somministrare la dose giornaliera totale come dose singola una volta al giorno.

Data la necessità di adeguamento della dose, la mono-somministrazione giornaliera di gentamicina non è raccomandata nei pazienti con sistema immunitario indebolito (ad es. neutropenia), insufficienza renale grave, ascite, endocardite batterica, pazienti con ustioni estese (su oltre il 20% della cute) e in gravidanza.

La durata del trattamento deve essere limitata a 7-10 giorni. Una durata più lunga di trattamento può essere necessaria per infezioni difficili e complicate.
Popolazione pediatrica
La dose giornaliera nei neonati è di 4-7 mg/kg di peso corporeo al giorno. A causa del prolungamento dell'emivita, ai neonati si somministra la dose giornaliera necessaria in 1 singola dose.
La dose giornaliera negli infanti dopo il primo mese di vita è di 4,5-7,5 mg/kg di peso corporeo al giorno da 1 (preferibile) fino a 2 singole dosi.
La dose giornaliera consigliata nei bambini più grandi con funzione renale normale è di 3-6 mg/kg di peso corporeo al giorno somministrati da 1 (preferibile) fino a 2 singole dosi.

Un flacone da 80 ml di Gentamicina 1 mg/ml soluzione per infusione (Gentamicina 3 mg/ml soluzione per infusione) contiene 80 mg di gentamicina (240 mg di gentamicina). Per evitare il sovradosaggio, soprattutto nei bambini, Gentamicina 1 mg/ml soluzione per infusione (Gentamicina 3 mg/ml soluzione per infusione) non deve essere somministrata ai bambini a cui occorrono meno di 80 mg di gentamicina (240 mg di gentamicina) per dose.
Posologia nei pazienti con compromissione renale
In caso di compromissione della funzione renale, la dose giornaliera raccomandata deve essere ridotta, adattandola alla funzione renale.
I pazienti con compromissione renale devono essere monitorati per adeguare le concentrazioni terapeutiche nel plasma, diminuendo la dose o aumentando l'intervallo posologico (vedere paragrafo 4.4).

La diminuzione della dose e il prolungamento dell'intervallo sono soluzioni equivalenti in termini di adeguatezza. Tuttavia, occorre tener presente che le dosi stabilite nel modo descritto di seguito sono solo indicative e che la stessa dose può comportare concentrazioni diverse nell'organismo dei pazienti. Pertanto è necessario stabilire le concentrazioni sieriche di

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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

gentamicina nel singolo paziente in modo da adeguare la posologia secondo necessità.

1) Prolungamento dell'intervallo posologico con dose normale

Poiché la clearance della gentamicina è direttamente proporzionale alla clearance della creatinina, è possibile utilizzare la seguente equazione approssimativa:

intervallo posologico normale x (clearance creatinina normale/clearance creatinina del paziente) = intervallo posologico successivo.

Ipotizzando una clearance della creatinina normale di 100 ml/min e una clearance della creatinina di **30 ml/min** nel paziente, l'intervallo di somministrazione con una dose costante in questo caso sarebbe di **26 ore** (8 x 100/30 [h]).

Dose normale (80 mg) con intervallo posologico prolungato:

Urea nel sangue (mmol/L)	Clearance creatinina (ml/min)	Dose e intervallo di somministrazione
< 6,7	> 72	80 mg* ogni 8 ore
6,7 – 16,7	30 – 72	80 mg* ogni 12 ore
16,7 – 33,3	12 – 30	80 mg* ogni 24 ore
> 33,3	6 – 12	80 mg* ogni 48 ore

* nel caso di peso corporeo del paziente inferiore ai 60 kg la dose deve essere ridotta a 60 mg.

2) Riduzione della dose con intervallo posologico normale

Dopo la dose iniziale abituale, la suddivisione della dose normale raccomandata per la creatinina sierica può essere utilizzata come valore indicativo per la misurazione della dose ridotta da somministrare ogni 8 ore.

Pertanto, a un paziente con peso di 60 kg con un livello di creatinina sierica di 2,0 mg/100 ml possono essere somministrati 30 mg ogni 8 ore dopo una dose iniziale di 60 mg (1 mg/kg; 60:2).

In alternativa, dopo la dose iniziale abituale, è possibile calcolare dosi successive da somministrare ogni 8 ore secondo la formula:

dose normale × clearance creatinina del paziente/clearance creatinina normale (100 ml/min) = dose successiva.

Dose ridotta con intervallo posologico normale (di 8 ore)

Creatinina sierica (mg/100 ml)	Velocità approssimativa di clearance della creatinina (ml/min)	Percentuale della dose normale
≤ 1,0	> 100	100
1,1 – 1,3	70 – 100	80
1,4 – 1,6	55 – 70	65
1,7 – 1,9	45 – 55	55
2,0 – 2,2	40 – 45	50
2,3 – 2,5	35 – 40	40
2,6 – 3,0	30 – 35	35
3,1 – 3,5	25 – 30	30
3,6 – 4,0	20 – 25	25
4,1 – 5,1	15 – 20	20
5,2 – 6,6	10 – 15	15
6,7 – 8,0	< 10	10

La clearance della creatinina è da preferirsi come parametro soprattutto nei pazienti anziani e con concentrazioni oscillanti di creatinina sierica, come accade nel caso delle infezioni gravi (ad es. sepsi).

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

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

È necessario sottolineare il fatto che la funzionalità renale può variare nel corso della terapia con gentamicina.

Posologia nei pazienti che si sottopongono a emodialisi
La gentamicina è dializzabile. In caso di emodialisi della durata di 4-5 ore, occorre prevedere una diminuzione della concentrazione pari al 50-60%, e in caso di emodialisi di 8-12 ore - è da prevedere una diminuzione della concentrazione del 70-80%. La posologia deve essere adeguata dopo ogni dialisi sulla base della concentrazione momentanea di gentamicina nel siero.
La dose normale raccomandata dopo la dialisi è di 1-1,7 mg/kg di peso corporeo.

I pazienti anziani possono necessitare di dosi di mantenimento inferiori rispetto agli adulti più giovani a causa della funzione renale compromessa.
Nei pazienti obesi, la dose iniziale deve basarsi sul peso corporeo ideale più il 40% del peso in eccesso.

Nei pazienti con funzione epatica compromessa non è necessario alcun adeguamento posologico.
Consigli per il monitoraggio:
Si raccomanda il monitoraggio della concentrazione sierica della gentamicina, soprattutto negli anziani, nei neonati e nei pazienti con compromissione della funzione renale danneggiata. I campioni di sangue si prelevano prima dell'inizio dell'intervallo di somministrazione successivo (livello minimo). I livelli minimi non devono superare 2 µg/ml somministrando la gentamicina 2 volte al giorno e 1 µg/ml per la mono-somministrazione giornaliera. Fare riferimento al paragrafo 4.4.

Modo di somministrazione
Gentamicina B. Braun 1 mg/ml soluzione per infusione e Gentamicina B. Braun 3 mg/ml soluzione per infusione si somministrano per infusione endovenosa della durata di 30-60 minuti. Gentamicina B. Braun 1 mg/ml soluzione per infusione e Gentamicina B. Braun 3 mg/ml soluzione per infusione non sono adatte per iniezioni intramuscolari o iniezioni endovenose lente.

Solo per uso endovenoso.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad altri aminoglicosidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Miastenia grave.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nei pazienti con compromissione renale in stadio avanzato o pregressa sordità dell'orecchio interno, la gentamicina deve essere usata solo se il suo uso è considerato fondamentale dal medico. La frequenza o la dose di somministrazione deve essere diminuita nei pazienti con funzione renale compromessa (vedere paragrafo 4.2).
Insufficienza renale
L'insufficienza renale, come la riduzione della filtrazione glomerulare, si osserva nel 10% circa dei pazienti trattati con gentamicina ed è di solito reversibile. I principali fattori di rischio sono la dose totale elevata, la terapia prolungata, l'aumento del livello sierico (livello minimo alto); inoltre, altri possibili fattori di rischio sono l'età, l'ipovolemia e lo shock. I segni clinici del danno renale sono: proteinuria, cilindruria, ematuria, oliguria, aumento delle

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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

concentrazioni sieriche della creatinina e dell'urea. In casi isolati può verificarsi un'insufficienza renale acuta (vedere anche paragrafo 4.8).

Disturbi neuromuscolari
Poiché la gentamicina ha proprietà di blocco neuromuscolare, deve essere usata particolare cautela nei pazienti con pregresse patologie neuromuscolari (ad es. morbo di Parkinson). È obbligatorio procedere a un monitoraggio particolarmente scrupoloso (vedere anche paragrafo 4.8).
Sono stati riferiti casi di blocco neuromuscolare e paralisi respiratoria dopo somministrazione di aminoglicosidi in pazienti trattati con miorilassanti curaro-simili durante l'anestesia.
Anche per questi pazienti si deve procedere a un monitoraggio particolarmente scrupoloso (vedere anche paragrafo 4.8).

Effetto sul nervo vestibolococleare
E' possibile un danno al nervo vestibolo-cocleare (ottavo nervo cranico), con possibili effetti sull'equilibrio e sull'udito. La reazione ototossica più comune è il danno vestibolare. La perdita dell'udito si manifesta inizialmente come una riduzione dell'acuità uditiva alle alte frequenze ed è di solito irreversibile. Fattori di rischio importanti sono preesistenti danni della funzione renale o un'anamnesi di danno a carico dell'ottavo nervo cranico; inoltre il rischio aumenta in modo proporzionale al livello della dose totale e giornaliera o dall'associazione con sostanze potenzialmente ototossiche. I sintomi degli effetti ototossici sono: capogiro, percezione di rumori di tintinnio o scroscio nell'orecchio (tinnito), vertigine e meno comune la perdita dell'udito.
Il meccanismo vestibolare può essere colpito dalla gentamicina se si superano livelli minimi di 2 µg/ml. E' di solito reversibile se lo si osserva immediatamente e si modifica la dose (vedere anche paragrafo 4.8).
Diarrea associata agli antibiotici, colite pseudomembranosa. Con l'uso di gentamicina sono state segnalate diarrea associata agli antibiotici e colite pseudomembranosa. Queste diagnosi devono essere prese in considerazione in tutti i pazienti che sviluppano diarrea durante o poco dopo il trattamento. L'uso di gentamicina deve essere interrotto in caso di diarrea grave e/o con sangue durante il trattamento e occorre istituire una terapia appropriata. Non devono essere somministrati farmaci che inibiscono la peristalsi (vedere paragrafo 4.8).

Gravidanza e allattamento
La gentamicina deve essere usata in gravidanza ed allattamento solo dopo aver attentamente valutato il rischio-beneficio (vedere paragrafo 4.6).

Mono-somministrazione giornaliera di gentamicina nei pazienti anziani:
l'esperienza relativa alla somministrazione di una dose singola giornaliera di gentamicina in pazienti anziani è limitata. La somministrazione di una dose singola giornaliera di gentamicina può non essere adeguata quindi deve essere garantito un monitoraggio da vicino di questi pazienti.

Monitoraggio
Per evitare eventi avversi si consiglia il monitoraggio continuo (prima, durante e dopo il trattamento) della funzione renale (creatinina sierica, clearance della creatinina), il controllo della funzione vestibolare e cocleare così come i parametri epatici e di laboratorio.

Eccipienti

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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

Questo prodotto medicinale contiene 283 mg di sodio per flacone di soluzione per infusione. Questo deve essere preso in considerazione dai pazienti che seguono una dieta iposodica.
Questo prodotto medicinale contiene 283mg/425 mg di sodio per flacone da 80 ml/120 ml di soluzione per infusione. Questo deve essere preso in considerazione dai pazienti che seguono una dieta iposodica.
Resistenza/allergenicità crociata
Possono verificarsi resistenza crociata e ipersensibilità agli aminoglicosidi.

Nefrotossicità e ototossicità
Per diminuire il rischio di nefrotossicità e ototossicità, devono essere prese in considerazione le seguenti istruzioni:

- la valutazione regolare della funzione uditiva, vestibolare e renale è particolarmente necessaria nei pazienti con fattori di rischio supplementari. È stato riportato che il danno della funzione epatica o uditiva, la batteriemia e la febbre aumentano il rischio di ototossicità. Lo svuotamento dei volumi o l'ipotensione e l'epatopatia sono stati riportati come ulteriori fattori di rischio per la nefrotossicità;
- il monitoraggio della funzione renale prima, durante e dopo il trattamento;
- il dosaggio strettamente in accordo alla clearance della creatinina (o alla concentrazione sierica della creatinina). Nei pazienti con funzione renale danneggiata, la dose deve essere adeguata in base alla funzionalità dei reni (vedere paragrafo 4.2);
- nei pazienti con la funzione renale compromessa, che hanno ricevuto in aggiunta gentamicina localmente (inalazione, intratecale, instillazione) la quantità di gentamicina assorbita dopo la somministrazione locale deve essere presa in considerazione anche per l'adeguamento posologico del trattamento sistemico;
- il monitoraggio delle concentrazioni sieriche di gentamicina durante la terapia per evitare che le concentrazioni plasmatiche massime superino 10-12 µg/ml (soglia tossica per il sistema cocleo-vestibolare) con la somministrazione convenzionale a dosi multiple giornaliere o che i livelli minimi salgano oltre 2 µg/ml (vedere paragrafo 4.2);
- nei pazienti con pregresso danno dell'orecchio interno (compromissione dell'udito o dell'equilibrio) o laddove si prevede un trattamento a lungo termine, è necessario il monitoraggio supplementare dell'equilibrio e dell'udito;
- evitare il trattamento prolungato. Se possibile, la durata della terapia deve essere limitata a 7-10 giorni (vedere paragrafo 4.2);
- evitare terapie con aminoglicosidi immediatamente dopo un precedente trattamento a base di aminoglicosidi; se possibile, ci deve essere un intervallo di 7-14 giorni tra i trattamenti;
- se possibile, evitare la somministrazione concomitante di altre sostanze potenzialmente ototossiche e nefrotossiche; se questo è inevitabile, è indicato un monitoraggio particolarmente attento della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.5);
- assicurare un'adeguata idratazione e produzione di urine.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Miorilassanti ed etere
L'attività di blocco neuromuscolare degli aminoglicosidi viene potenziata da etere e miorilassanti.
Qualora la gentamicina venga somministrata durante o immediatamente dopo un intervento chirurgico, il blocco neuromuscolare può essere amplificato e prolungato se si utilizzano miorilassanti non depolarizzanti. Queste interazioni possono causare un blocco neuromuscolare e una paralisi respiratoria. In considerazione dell'aumentato rischio, tali pazienti devono essere monitorati con particolare attenzione.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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

L'iniezione con cloruro di calcio può invertire il blocco neuromuscolare dovuto agli aminoglicosidi.

Anestesia con metossiflurano
Gli aminoglicosidi possono aumentare l'effetto dannoso di metossiflurano a carico dei reni. Se usato in concomitanza, sono possibili nefropatie estremamente gravi. L'anestesista deve essere messo a conoscenza dell'uso di aminoglicosidi prima di un intervento chirurgico.

Farmaci potenzialmente nefrotossici od ototossici
In considerazione dell'aumentato rischio di effetti indesiderati, è necessario un attento monitoraggio dei pazienti trattati in concomitanza o immediatamente dopo con farmaci potenzialmente nefrotossici od ototossici come ad es. amfotericina B, colistina, ciclosporina, cisplatino, vancomicina, streptomicina, viomicina, altri aminoglicosidi, alcune cefalosporine e diuretici dell'ansa come acido etacrinico e furosemide.
In caso di farmaci contenenti cisplatino, si tenga presente che la nefrotossicità di gentamicina può aumentare anche a 3-4 settimane di distanza dalla somministrazione di queste sostanze.

Altri antibiotici
Una diminuzione dell'emivita sierica della gentamicina è stata riportata nei pazienti con compromissione renale grave che hanno ricevuto carbenicillina in concomitanza a gentamicina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di gentamicina nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). La gentamicina attraversa la placenta. Dato il potenziale rischio di danno a carico dell'orecchio interno e dei reni nel feto, la gentamicina non deve essere usata durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità e se non sono disponibili altre opzioni di trattamento.
In caso di esposizione alla gentamicina durante la gravidanza, si raccomanda di monitorare la funzione renale e uditiva del neonato.

Allattamento
La gentamicina viene escreta nel latte materno umano ed è stata rilevata a basse concentrazioni nel siero dei bambini allattati al seno. Occorre decidere se interrompere l'allattamento o sospendere/astenersi dalla terapia con la gentamicina. Il neonato allattato al seno può sviluppare diarrea e infezioni fungine delle membrane mucose, tali da richiedere l'interruzione dell'allattamento al seno. Tenere presente la possibilità di sensibilizzazione.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In caso di somministrazione a pazienti in regime ambulatoriale, si raccomanda attenzione per la guida di veicoli e l'utilizzo di macchinari, in considerazione di possibili effetti indesiderati come capogiri e vertigini.

4.8 Effetti indesiderati

In determinate condizioni, la gentamicina presenta effetti ototossici e/o nefrotossici. La compromissione renale si osserva comunemente nei pazienti trattati con la gentamicina ed è solitamente reversibile con la sospensione del farmaco. Nella maggior parte dei casi, la nefrotossicità è associata a una dose eccessivamente elevata o al trattamento prolungato, ad

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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

anomalie renali pregresse o associata ad altre sostanze riportate come nefrotossiche.

Le reazioni avverse considerate almeno in qualche modo correlate al trattamento sono elencate sotto per classificazione sistemica organica e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come
molto comune (≥1/10);
comune (>1/100, <1/10);
non comune (>1/1.000, ≤1/100);
raro (>1/10.000, ≤1/1.000);
molto raro (≤1/10.000)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi	**Comune (≥1/100, <1/10)**	**Non comune (>1/1.000, <1/100)**	**Raro (>1/10.000, ≤1/1.000)**	**Molto raro (≤1/10.000)**	**Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)**
Infezioni ed infestazioni				Sovrainfezione (da germi resistenti alla gentamicina), colite pseudomembranosa (vedere anche paragrafo 4.4)[1]	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Discrasia		Trombocitopenia, reticulocitopenia, leucopenia, eosinofilia, granulocitopenia, anemia	
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni di ipersensibilità di gravità variabile, da eruzione cutanea e prurito, febbre da farmaco alle gravi reazioni acute da ipersensibilità (anafilassi) fino allo shock	

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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

				anafilattico	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Ipokaliemia, ipocalcemia, ipomagnesiemia, sindrome pseudo Bartter in pazienti trattati con dosi elevate per un lungo periodo (più di 4 settimane), perdita di appetito, perdita di peso	Ipofosfatemia	
Disturbi psichiatrici				Stato confusionale, allucinazioni, depressione mentale	
Patologie del sistema nervoso			Polineuropatie, parestesia periferica	Encefalopatia, convulsioni, blocco neuromuscolare, capogiri, disturbi dell'equilibrio, cefalea (vedere anche paragrafo 4.4)	
Patologie dell'occhio				Disturbi visivi	
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Danno vestibolare, perdita dell'udito, malattia di Ménière, tinnito, vertigini (vedere anche paragrafo 4.4)	
Patologie vascolari				Ipotensione, ipertensione	
Patologie gastrointestinali			Vomito, nausea,		

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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

			aumento della salivazione, stomatite		
Patologie epatobiliari			Aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST), aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT), aumento della fosfatasi alcalina (FA), aumento reversibile della bilirubina sierica (tutti reversibili)		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Esantema cutaneo allergico	Arrossamento cutaneo	Necrolisi epidermica tossica[2], sindrome di Stevens-Johnson[2],eritema multiforme[2], alopecia	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Dolore muscolare (mialgia)	Amiostasia	
Patologie renali e urinarie	Compromissione della funzione renale		Aumento dell'azotemia (reversibile)	Insufficienza renale acuta, iperfosfaturia, aminoaciduria, sindrome Fanconi-simile in pazienti trattati con un ciclo prolungato a dose elevata, vedere anche paragrafo 4.4.	
Patologie			Aumento	Dolore nel sito	

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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

sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			della temperatura corporea	di iniezione	

[1]Normalmente, in questi casi sono coinvolti anche altri antibiotici
[2]Possono verificarsi come reazioni da ipersensibilità

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

La gentamicina presenta una stretta finestra terapeutica. In caso di accumulo (ad esempio come conseguenza di una compromissione della funzione renale), sono possibili danni a carico dei reni e del nervo vestibulococleare.

Trattamento in caso di sovradosaggio

Interrompere l'uso del farmaco. Non esiste alcun antidoto specifico. La gentamicina può essere eliminata dal sangue mediante emodialisi (l'eliminazione è più lenta e discontinua in caso di dialisi peritoneale).

Trattamento del blocco neuromuscolare:

In caso di blocco neuromuscolare (normalmente causato da interazioni, vedere paragrafo 4.5), è consigliabile somministrare cloruro di calcio e, se necessario, ricorrere alla respirazione artificiale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri aminoglicosidi, codice ATC: J01GB03

La gentamicina è un antibiotico aminoglicosidico estratto da Micromonospora purpurea. Essa rappresenta una miscela di omologhi della gentamicina C1, C1a e C2 strutturalmente molto simili. L'omologo di gentamicina C2 è classificato come il componente con la massima tossicità. L'attività antibatterica della gentamicina solfato è determinata sia sulla base delle unità, sia sulla base della massa (peso). Si applicano i seguenti rapporti:
1 mg è equivalente a 628 U.I. o 1 U.I. è equivalente a 0,00159 mg di gentamicina solfato.

Nella propria normativa internazionale, l'OMS indica un'attività specifica di 614 U.I./mg di gentamicina solfato.

<u>Meccanismo d'azione:</u>
la gentamicina ha un'efficacia battericida sia durante la proliferazione, sia nello stadio quiescente dei batteri. Forma un legame con le proteine delle subunità 30S dei ribosomi batterici, che causa un "misreading" dell'mRNA.
<u>Relazione PK/PD</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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

Gli aminoglicosidi presentano un effetto antibatterico dipendente dalla concentrazione.
La gentamicina e altri aminoglicosidi mostrano un chiaro effetto postantibiotico in vitro e in vivo nella maggior parte dei modelli d'infezione sperimentali. A condizione che vengano somministrate dosi sufficientemente elevate, questi farmaci sono pertanto efficaci contro infezioni causate da diversi microrganismi suscettibili, anche se la concentrazione nel plasma e nei tessuti rimane inferiore alla MIC durante parte dell'intervallo posologico. L'effetto postantibiotico permette di prolungare l'intervallo posologico senza alcuna perdita di efficacia nei confronti dei bacilli gram-negativi.

Meccanismo di resistenza
La resistenza può essere dovuta a un'insufficienza della permeazione, una bassa affinità per il ribosoma batterico o un'inattivazione di gentamicina da parte di enzimi microbici. L'insorgenza di resistenza durante la terapia non è comune.
Breakpoints

Secondo l'EUCAST, si applicano i seguenti valori limite per la gentamicina:

Patogeno	**Suscettibile**	**Resistente**
Enterobacteriaceae	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
Pseudomonas *spp.*	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Acinetobacter *spp.*	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Staphylococcus *spp.*	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
*Breakpoint non specie-correlati**	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per determinate specie e sono auspicabili informazioni locali sulla resistenza, in particolare nel trattamento delle infezioni gravi. È necessario richiedere una consulenza specialistica quando la prevalenza locale della resistenza è tale da mettere in dubbio l'utilità del farmaco in almeno alcuni tipi di infezioni. Soprattutto in queste circostanze, è necessario prelevare campioni per identificare il microrganismo causale e per misurarne la sensibilità alla gentamicina.

Specie comunemente suscettibili (secondo l'EUCAST)
Microrganismi aerobi gram-positivi
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus (MSSA)
Microrganismi aerobi gram-negativi
Campylobacter coli
Campylobacter jejuni
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Francisella tularensis
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus vulgaris
Salmonella enterica subsp. eneterica
Serratia marcescens

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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

Yersinia enterolitica
Yersinia pseudotuberculosis

Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema
Microrganismi aerobi gram-positivi
Staphylococcus aureus (MRSA)
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Microrganismi aerobi gram-negativi
Acinectorbacter spp.
Citrobacter freundii
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa

Organismi a resistenza intrinseca
Microrganismi aerobi gram-positivi
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Streptococcus spp.
Microrganismi aerobi gram-negativi
Burkholderia cepacia
Legionella pneumophila
Stenotrophomonas maltophilia
Microrganismi anaerobi
Bacteroides spp.
Clostridium difficile
Altri
Agenti patogeni atipici
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Ureaplasma urealyticum

Abbreviazioni:
MSSA = Staphylococcus aureus meticillino-sensibile
MRSA = Staphylococcus aureus meticillino-resistente

Infezioni causate da Streptococchi o Enterococchi:
gli aminoglicosidi sono agenti adeguati per l'associazione ad altri antibiotici contro cocchi gram-positivi.
Per alcune indicazioni (setticemia, endocardite), sono stati descritti effetti sinergici con i beta-lattamici. Questa sinergia è abolita quando gli Streptococchi o gli Enterococchi presentano un livello elevato di resistenza acquisita alla gentamicina.

Altre note:
Sono stati descritti effetti sinergici con acilamino-penicilline (ad es. piperacillina) su

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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

Pseudomonas aeruginosa e con cefalosporine su *Klebsiella pneumoniae*.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Come tutti gli antibiotici aminoglicosidici, la gentamicina viene scarsamente assorbita dalla mucosa intestinale sana dopo somministrazione orale. Pertanto, la somministrazione terapeutica avviene per via parenterale.

Si osservano concentrazioni plasmatiche massime più elevate e livelli minimi inferiori quando la dose giornaliera totale viene somministrata come singola infusione giornaliera. Quando la gentamicina è somministrata mediante breve infusione endovenosa di 30 minuti a 4 mg/kg di peso corporeo al giorno in tre dosi suddivise, le concentrazioni massime e minime misurate nei pazienti adulti sono state rispettivamente di 4,7 µg/ml e 1,0 µg/ml. Con la monosomministrazione giornaliera della stessa dose, le concentrazioni massime e minime misurate sono state di 9,5 µg/ml e 0,4 µg/ml.

In generale le concentrazioni sieriche terapeutiche sono comprese tra 2 e 8 µg/ml. Le concentrazioni terapeutiche massime nel siero sono comprese nell'intervallo di 5-10 µg/ml per la somministrazione giornaliera multipla e di 20-30 µg/ml per la somministrazione a dose singola. Non devono essere superate concentrazioni sieriche massime di 10-12 µg/ml in caso di somministrazione convenzionale, vale a dire in più dosi al giorno. Prima di somministrare un'altra dose, la concentrazione sierica deve essere scesa al di sotto di 2 µg/ml in caso di somministrazione convenzionale, vale a dire in più dosi al giorno.

Distribuzione

Il volume di distribuzione della gentamicina equivale all'incirca al volume dell'acqua extracellulare. Nel neonato l'acqua rappresenta fino al 70-75% del peso corporeo, rispetto al 50-55% nell'adulto. Il compartimento dell'acqua extracellulare è più ampio (40% del peso corporeo rispetto al 25% del peso corporeo nell'adulto). Ciò si riflette sul volume di distribuzione della gentamicina per kg di peso corporeo, che si riduce con l'aumento dell'età passando da 0,5 a 0,7 l/kg per un neonato prematuro a 0,25 l/kg per un adolescente. Il volume di distribuzione più ampio per kg di peso corporeo rende necessaria la somministrazione di una dose più elevata per kg di peso corporeo per raggiungere adeguate concentrazioni plasmatiche di picco.

La distribuzione della gentamicina nei singoli organi comporta concentrazioni diverse nei vari tessuti; le concentrazioni più elevate si osservano nel tessuto renale. Le concentrazioni minori si misurano nel fegato e nella cistifellea, nel polmone e nella milza.

La gentamicina attraversa la placenta; le concentrazioni fetali possono essere pari al 30% delle concentrazioni plasmatiche materne. La gentamicina viene escreta in piccole quantità nel latte materno (dove si trova 1/3 della concentrazione, come nel caso del plasma materno).

Dopo iniezioni ripetute di gentamicina, nel liquido sinoviale, pleurico, pericardico e peritoneale si misura circa il 50% delle concentrazioni raggiunte nel plasma. La penetrazione della gentamicina nel liquido cerebrospinale è scarsa nelle meningi non infiammate. Nelle meningi infiammate, le concentrazioni raggiungono fino al 30% delle concentrazioni misurate nel plasma.

Legame alle proteine nel plasma: inferiore al 10%.

Biotrasformazione

La gentamicina non viene metabolizzata nell'organismo ma viene escreta immodificata in

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

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

forma microbiologicamente attiva.

Eliminazione

La gentamicina viene eliminata immodificata nella forma microbiologicamente attiva principalmente con le urine mediante filtrazione glomerulare. L'emivita di eliminazione principale nei pazienti con funzionalità renale normale è di circa 2-3 ore.
I pazienti anziani eliminano la gentamicina più lentamente degli adulti più giovani.
I bambini hanno un'emivita più breve e velocità di clearance più elevate rispetto ai pazienti adulti.

Nei neonati fino a tre settimane di età, l'emivita sierica risulta prolungata di circa 1/3 e la velocità di eliminazione è ridotta a causa della funzione renale immatura di questi pazienti. L'emivita di eliminazione è in media di circa 8 ore nel neonato di età gestazionale di 26-34 settimane rispetto a circa 6,7 ore nel neonato di 35-37 settimane gestazionali. I corrispondenti valori della clearance aumentano passando da 0,05 l/h nel neonato di 27 settimane gestazionali a 0,2 l/h nel neonato di 40 settimane gestazionali.

Si verifica un accumulo della gentamicina nelle cellule tubulari della corteccia renale. Un rilascio della gentamicina da questo comparto profondo comporta un'emivita terminale di 100-150 ore.

L'eliminazione si verifica indipendentemente dalla dose. Ben oltre il 90% della sostanza viene eliminata attraverso i reni. Solo circa il 2% della dose somministrata viene escreta per via extrarenale in caso di funzione renale normale. La clearance totale è di circa 0,73 ml x /min^{-1}/x kg^{-1}.
Nei pazienti con funzione renale compromessa, l'emivita di eliminazione risulta prolungata in base al grado di compromissione renale. L'aderenza al programma di trattamento standard comporta l'accumulo del farmaco.
La gentamicina è dializzabile.
Durante l'emodialisi extracorporea, viene eliminato dal siero il 50-80% di gentamicina a seconda della durata della dialisi. È possibile anche la dialisi peritoneale; qui le emivite di eliminazione sono comprese tra 12,5 e 28,5 ore e il 25% della dose viene eliminata nell'arco di 48-72 ore (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità cronica

Negli studi di tossicità cronica (somministrazione intramuscolare) condotti su varie specie animali, sono stati osservati effetti nefrotossici e ***ototossici*** a dosi elevate.

Potenziale mutageno e cancerogeno

La gentamicina non è risultata mutagena nei test in vitro e in vivo. Non esistono studi animali a lungo termine sul potenziale cancerogeno della gentamicina.

Tossicità della riproduzione

Esiste un potenziale rischio di danno a carico dell'orecchio interno e dei reni nel feto come è stato osservato per la classe degli antibiotici aminoglicosidici. Nel ratto e nella cavia sono state documentate anomalie renali del feto dopo la somministrazione della gentamicina alle genitrici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gentamicina B. Braun 1 mg/ml soluzione per infusione
Sodio cloruro

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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

Acqua per preparazioni iniettabili

Gentamicina B. Braun 3 mg/ml soluzione per infusione
Edetato disodico
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. Non miscelare mai aminoglicosidi in una soluzione per infusione con antibiotici beta-lattamici (ad es. penicilline, cefalosporine), eritromicina o lipiphysan (una speciale emulsione olio/acqua per nutrizione parenterale) poichè questo può causare un'inattivazione chimico-fisica. Questo vale anche per un'associazione della gentamicina con diazepam, furosemide, flecainide acetato o sodio eparina.

I seguenti principi attivi o la soluzione per ricostituzione/diluizione non devono essere somministrati in concomitanza:
la gentamicina non è compatibile con amfotericina B, cefalotina sodica, nitrofurantoina sodica, sulfadiazina sodica e tetracicline.
L'aggiunta della gentamicina a soluzioni contenenti bicarbonato può portare al rilascio di biossido di carbonio.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura
3 anni
Dopo la prima apertura
Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente.
Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono normalmente superare le 24 ore a 2-8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di polietilene a bassa densità contenenti 80 ml (1 mg/ml), 80 ml (3 mg/ml) e 120 ml (3 mg/ml).

Gentamicina 1 mg/ml:
10 x 80 ml
20 x 80 ml

Gentamicina 3 mg/ml:
10 x 80 ml
20 x 80 ml
10 x 120 ml
20 x 120 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Gentamicina B. Braun 1 mg/ml soluzione per infusione e Gentamicina B. Braun 3 mg/ml soluzione per infusione sono formulazioni pronte all'uso e non devono essere diluite prima della somministrazione.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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

La soluzione deve essere somministrata con dispositivo sterile utilizzando una tecnica asettica. Il dispositivo di somministrazione deve essere riempito di soluzione per evitare l'ingresso di aria nel sistema.

Esclusivamente monouso. Non ricollegare i contenitori parzialmente utilizzati.
La soluzione non utilizzata deve essere gettata.
Prima della somministrazione, la soluzione deve essere controllata visivamente per verificare l'eventuale presenza di particelle e segni di scolorimento. Usare la soluzione solo se limpida e priva di particelle.

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

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun Straße 1
34212 Melsungen, Germania

Indirizzo postale:
34209 Melsungen, Germania

Telefono: +49-5661-71-0
Fax: +49-5661-71-4567

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

1 mg/ml soluzione per infusione 10 flaconi PE da 80 ml	A.I.C. n. 038940019
1 mg/ml soluzione per infusione 20 flaconi PE da 80 ml	A.I.C. n. 038940021
3 mg/ml soluzione per infusione 10 flaconi PE da 80 ml	A.I.C. n. 038940033
3 mg/ml soluzione per infusione 20 flaconi PE da 80 ml	A.I.C. n. 038940045
3 mg/ml soluzione per infusione 10 flaconi PE da 120 ml	A.I.C. n. 038940058
3 mg/ml soluzione per infusione 20 flaconi PE da 120 ml	A.I.C. n. 038940060

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30/03/2010 // 23/11-2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
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