

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COSTILAX Bambini 1,375 g supposte
COSTILAX Adulti 2,250 g supposte

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

COSTILAX Bambini 1,375 g supposte
Ogni supposta contiene:
Principio attivo: Glicerolo 1,375 g

COSTILAX Adulti 2,250 g supposte
Ogni supposta contiene:
Principio attivo: Glicerolo 2,250 g

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Supposte.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di breve durata della stitichezza occasionale

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose corretta è quella minima sufficiente a produrre una facile evacuazione.
È consigliabile usare inizialmente le dosi minime previste.

Posologia

Adulti e adolescenti (12-18 anni): 1 supposta di COSTILAX 2,250 g al bisogno, per un massimo di 1 o 2 somministrazioni al giorno.

Bambini di età compresa tra 2-11 anni: 1 supposta di COSTILAX 1,375 g al bisogno, per un massimo di 1 o 2 somministrazioni al giorno.

I lassativi devono essere usati il meno frequentemente possibile e per non più di sette giorni (vedere paragrafo 4.4). Una dieta ricca di liquidi favorisce l'effetto del medicinale.

Nei bambini sotto i dodici anni il medicinale può essere utilizzato solo sotto stretto controllo medico.

Modo di somministrazione

Togliere la supposta dal suo contenitore e poi, se necessario, inumidirla per facilitare l'introduzione rettale.

Qualora le supposte apparissero rammollite immergere i contenitori, prima di aprirli, in acqua fredda.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- dolore addominale acuto o di origine sconosciuta,
- nausea o vomito,
- ostruzione o stenosi intestinale,
- sanguinamento rettale di origine sconosciuta,

- crisi emorroidale acuta con dolore e sanguinamento,
- grave stato di disidratazione.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni d'impiego

I lassativi devono essere usati il meno frequentemente possibile e per non più di sette giorni (vedere paragrafo 4.2). L'uso per periodi di tempo maggiori richiede la prescrizione del medico dopo adeguata valutazione del singolo caso.

Il trattamento della stitichezza cronica o ricorrente richiede sempre una accurata valutazione medica per la diagnosi, la prescrizione dei farmaci e la sorveglianza nel corso della terapia.

Nei soggetti anziani o in non buone condizioni di salute il medicinale deve essere utilizzato con cautela e sotto controllo medico.

L'abuso di lassativi può causare diarrea persistente con conseguente perdita di acqua, sali minerali (specialmente potassio) ed altri fattori nutritivi essenziali. Nei casi più gravi di abuso è possibile l'insorgenza di disidratazione o ipopotassiemia, la quale può determinare disfunzioni cardiache o neuromuscolari, specialmente in caso di trattamento contemporaneo di glicosidi cardiaci, diuretici o corticosteroidi.

L'abuso di lassativi, specialmente quelli di contatto (lassativi stimolanti), può causare dipendenza (e, quindi, possibile necessità di aumentare progressivamente il dosaggio), stitichezza cronica e perdita delle normali funzioni intestinali (atonia intestinale).

Negli episodi di stitichezza, si consiglia innanzitutto di correggere le abitudini alimentari integrando la dieta

quotidiana con un adeguato apporto di fibre ed acqua.

Quando si utilizzano lassativi è opportuno bere al giorno almeno 6-8 bicchieri di acqua, o altri liquidi, in modo da favorire l'ammorbidimento delle feci.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati effettuati studi adeguati e ben controllati sull'uso del medicinale in gravidanza o nell'allattamento.

Anche se non ci sono evidenti controindicazioni dell'uso del medicinale in gravidanza e durante l'allattamento, si raccomanda di assumere il medicinale solo in caso di necessità e sotto controllo medico.

Fertilità

Studi di tossicità non clinica non hanno evidenziato effetti del glicerolo sui parametri riproduttivi (vedere paragrafo 5.3)

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

COSTILAX non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia è possibile che durante il trattamento si manifestino degli effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.8), pertanto è bene conoscere la reazione al medicinale prima di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati di glicerolo organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA con la seguente frequenza:

Molto comune $\geq 1/10$;

Comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$;

Non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$;

Raro: $\geq 1/10.000$, < 1.000 ;

Molto raro: $< 1/10.000$;

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie gastrointestinali	
Non nota	Dolori crampiformi dell'addome, coliche addominali, diarrea con perdita di liquidi ed elettroliti, irritazione anale.

I dolori crampiformi sono generalmente isolati

I dolori crampiformi, le coliche addominali e la diarrea sono più frequenti nei casi di stitichezza grave.

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 rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. In ogni caso, dosi eccessive possono causare dolori addominali, diarrea persistente con conseguente perdita di acqua, sali minerali (specialmente potassio) e altri fattori nutritivi essenziali. Le perdite di liquidi ed elettroliti devono essere rimpiazzate.

Gli squilibri elettrolitici sono caratterizzati dai seguenti sintomi: sete, vomito, indebolimento, edema, dolori alle ossa (osteomalacia) e ipoalbuminemia.

Nei casi più gravi è possibile l'insorgenza di disidratazione o ipopotassiemia la quale può determinare disfunzioni cardiache o neuromuscolari, specialmente in caso di contemporaneo trattamento con glicosidi cardiaci, diuretici o corticosteroidi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: lassativi. Codice ATC: A06AX01.

Il glicerolo ha proprietà lubrificanti, osmotiche, emollienti ed idratanti. Per via rettale produce generalmente un'evacuazione entro 15-20 minuti. Il meccanismo d'azione del glicerolo è di tipo iperosmotico: richiamando acqua nelle feci e producendo una disidratazione dei tessuti con cui viene a contatto. Tale disidratazione determina un effetto irritante locale che scatena contrazioni peristaltiche con conseguente stimolazione allo svuotamento dell'ampolla rettale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione rettale, il glicerolo è scarsamente assorbito.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il glicerolo ha dimostrato una scarsa tossicità acuta negli studi non clinici, sebbene molti di qualità non adeguata. Il range di DL50 acuta dopo somministrazione orale, proveniente da studi in modelli sperimentali animali (ratto, topo, cavie, conigli) variava da >4.000 a 58.000 mg/kg di peso corporeo, con la maggior parte dei valori tra 23.000 e 38.000 mg/kg.

La DL50 dopo somministrazione dermica nel coniglio è di 18.700 mg/kg/die.

Il glicerolo è più tossico dopo somministrazione intraperitoneale (DL50 nel range 4.420-10.100 mg/kg nel ratto e 8.600-9.500 mg/kg di peso corporeo nel topo), endovenosa (DL50 pari a 4.250-6.700 mg/kg di peso corporeo nel ratto, 4.250-4.370 mg/kg nel topo e 53.000 mg/kg nel coniglio) e sottocutanea (DL50 = 91-100 mg/kg di peso corporeo nel topo e nel ratto, sulla base dell'effetto emolitico).

Non sono disponibili dati di tossicità acuta dopo inalazione di glicerolo.

I dati di tossicità ripetuta dopo esposizione orale di glicerolo, provenienti da studi di scarsa qualità, avrebbero mostrato una NOAEL di 950 mg/kg di peso corporeo con irritazione locale del tratto gastrointestinale dopo somministrazione per 3 giorni in ratti e cani e una NOEL di 10.000 mg/kg/die in uno studio di due anni nei conigli.

In studi di tossicità per inalazione si è osservato un valore di NOAEL di 165 mg/kg di peso corporeo con effetti locali sul tratto respiratorio

Genotossicità

I dati di test *in vitro* (test di Ames, test di mutazione genica sulle cellule dei mammiferi) e *in vivo* (saggio del letale dominante) disponibili non indicano un potenziale genotossico per il glicerolo.

Cancerogenicità

Non esistono dati sufficienti provenienti da studi adeguati per valutare la cancerogenicità del glicerolo. I dati provenienti dagli studi disponibili hanno evidenziato un lieve incremento dell'incidenza di tumore al polmone con la somministrazione orale di glicerolo fino a 20 settimane in topi maschi. Negli stessi studi, il trattamento con solo glicerolo (somministrato nell'acqua da bere) non ha comportato un aumento del numero di topi portatori di tumore rispetto ai controlli.

Teratogenicità

Studi di tossicità sullo sviluppo hanno evidenziato una NOEL di 1.180 mg/kg/die. Non vi è evidenza di teratogenesi negli animali dopo assunzione di glicerolo.

Fertilità

Uno studio effettuato su due generazioni nel ratto maschio e femmina a livello di dose di 2.000 mg/kg/die non ha indicato alcun effetto sulla funzione riproduttiva dei genitori, sulla crescita, su fertilità e riproduzione della generazione F1 non trattata, e non si è verificato alcun cambiamento istologico nei tessuti della generazione F1 e F2.

In letteratura è stata descritta una riduzione della spermatogenesi dopo somministrazione intratesticolare.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio stearato, sodio carbonato decaidrato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e lontano da fonti dirette di calore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

COSTILAX Bambini 1,375 g supposte: 18 supposte in blister AL/PE.

COSTILAX Adulti 2,250 g supposte: 18 supposte in blister AL/PE.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

Ipsopharma S.r.l.

Via San Rocco, 6

85033 Episcopia (PZ)

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

COSTILAX Bambini 1,375 g supposte - 18 supposte in blister AL/PE

AIC: 044032047

COSTILAX Adulti 2,250 g supposte - 18 supposte in blister AL/PE

AIC: 044032035

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COSTILAX Bambini 2,25 g soluzione rettale
COSTILAX Adulti 6,75 g soluzione rettale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

COSTILAX Bambini 2,25 g soluzione rettale
Ogni contenitore monodose contiene:
Principio attivo: Glicerolo 2,25 g

COSTILAX Adulti 6,75 g soluzione rettale
Ogni contenitore monodose contiene:
Principio attivo: Glicerolo 6,75 g

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione rettale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di breve durata della stitichezza occasionale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose corretta è quella minima sufficiente a produrre una facile evacuazione.
È consigliabile usare inizialmente le dosi minime previste.

Posologia

Adulti e adolescenti (12-18 anni): 1 contenitore monodose di COSTILAX 6,75 g al bisogno, per un massimo di 1 o 2 somministrazioni al giorno.

Bambini di età compresa tra 2-11 anni: 1 contenitore monodose di COSTILAX 2,25 g al bisogno, per un massimo di 1 o 2 somministrazioni al giorno.

I lassativi devono essere usati il meno frequentemente possibile e per non più di sette giorni (vedere paragrafo 4.4). Una dieta ricca di liquidi favorisce l'effetto del medicinale.

Nei bambini sotto i dodici anni il medicinale può essere utilizzato solo sotto stretto controllo medico.

Modo di somministrazione

Togliere il tappino. Durante l'operazione, non afferrare mai il soffiutto, altrimenti si verifica la fuoriuscita del medicinale prima dell'utilizzo.

Può essere utile lubrificare la cannula con una goccia della soluzione stessa, prima di introdurla nel retto e premere il soffiutto. Estrarre la cannula tenendo premuto il soffiutto.

Ogni contenitore deve essere utilizzato per una sola somministrazione; l'eventuale medicinale residuo deve essere eliminato.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- dolore addominale acuto o di origine sconosciuta,
- nausea o vomito,

- ostruzione o stenosi intestinale,
- sanguinamento rettale di origine sconosciuta,
- crisi emorroidale acuta con dolore e sanguinamento,
- grave stato di disidratazione.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni d'impiego

I lassativi devono essere usati il meno frequentemente possibile e per non più di sette giorni (vedere paragrafo 4.2). L'uso per periodi di tempo maggiori richiede la prescrizione del medico dopo adeguata valutazione del singolo caso.

Il trattamento della stitichezza cronica o ricorrente richiede sempre una accurata valutazione medica per la diagnosi, la prescrizione dei farmaci e la sorveglianza nel corso della terapia.

Nei soggetti anziani o in non buone condizioni di salute il medicinale deve essere utilizzato con cautela e sotto controllo medico.

L'abuso di lassativi può causare diarrea persistente con conseguente perdita di acqua, sali minerali (specialmente potassio) ed altri fattori nutritivi essenziali. Nei casi più gravi di abuso è possibile l'insorgenza di disidratazione o ipopotassiemia, la quale può determinare disfunzioni cardiache o neuromuscolari, specialmente in caso di trattamento contemporaneo di glicosidi cardiaci, diuretici o corticosteroidi.

L'abuso di lassativi, specialmente quelli di contatto (lassativi stimolanti), può causare dipendenza (e, quindi, possibile necessità di aumentare progressivamente il dosaggio), stitichezza cronica e perdita delle normali funzioni intestinali (atonía intestinale).

Negli episodi di stitichezza, si consiglia innanzitutto di correggere le abitudini alimentari integrando la dieta

quotidiana con un adeguato apporto di fibre ed acqua.

Quando si utilizzano lassativi è opportuno bere al giorno almeno 6-8 bicchieri di acqua, o altri liquidi, in modo da favorire l'ammorbidente delle feci.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi specifici di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati effettuati studi adeguati e ben controllati sull'uso del medicinale in gravidanza o nell'allattamento.

Anche se non ci sono evidenti controindicazioni dell'uso del medicinale in gravidanza e durante l'allattamento, si raccomanda di assumere il medicinale solo in caso di necessità e sotto controllo medico.

Fertilità

Studi di tossicità non clinica non hanno evidenziato effetti del glicerolo sui parametri riproduttivi (vedere paragrafo 5.3)

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

COSTILAX non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia è possibile che durante il trattamento si manifestino degli effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.8), pertanto è bene conoscere la reazione al medicinale prima di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati di glicerolo organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA con la seguente frequenza:

Molto comune $\geq 1/10$;

Comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$;

Non comune: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$;

Raro: $\geq 1/10.000$, < 1.000 ;

Molto raro: $< 1/10.000$;

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie gastrointestinali	
Non nota	Dolori crampiformi dell'addome, coliche addominali, diarrea con perdita di liquidi ed elettroliti, irritazione anale.

I dolori crampiformi sono generalmente isolati.

I dolori crampiformi, le coliche addominali e la diarrea sono più frequenti nei casi di stitichezza grave.

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 rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. In ogni caso, dosi eccessive possono causare dolori addominali, diarrea persistente con conseguente perdita di acqua, sali minerali (specialmente potassio) e altri fattori nutritivi essenziali. Le perdite di liquidi ed elettroliti devono essere rimpiazzate.

Gli squilibri elettrolitici sono caratterizzati dai seguenti sintomi: sete, vomito, indebolimento, edema, dolori alle ossa (osteomalacia) e ipoalbuminemia.

Nei casi più gravi è possibile l'insorgenza di disidratazione o ipopotassiemia la quale può determinare disfunzioni cardiache o neuromuscolari, specialmente in caso di contemporaneo trattamento con glicosidi cardiaci, diuretici o corticosteroidi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: lassativi. Codice ATC: A06AG04.

Il glicerolo ha proprietà lubrificanti, osmotiche, emollienti ed idratanti. Per via rettale produce generalmente un'evacuazione entro 15-20 minuti. Il meccanismo d'azione del glicerolo è di tipo iperosmotico: richiamando acqua nelle feci e producendo una disidratazione dei tessuti con cui viene a contatto. Tale disidratazione determina un effetto irritante locale che scatena contrazioni peristaltiche con conseguente stimolazione allo svuotamento dell'ampolla rettale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione rettale, il glicerolo è scarsamente assorbito.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il glicerolo ha dimostrato una scarsa tossicità acuta negli studi non clinici, sebbene molti di qualità non adeguata. Il range di DL50 acuta dopo somministrazione orale, proveniente da studi in modelli sperimentali animali (ratto, topo, cavie, conigli) variava da >4.000 a 58.000 mg/kg di peso corporeo, con la maggior parte dei valori tra 23.000 e 38.000 mg/kg.

La DL50 dopo somministrazione dermica nel coniglio è di 18.700 mg/kg/die.

Il glicerolo è più tossico dopo somministrazione intraperitoneale (DL50 nel range 4.420-10.100 mg/kg nel ratto e 8.600-9.500 mg/kg di peso corporeo nel topo), endovenosa (DL50 pari a 4.250-6.700 mg/kg di peso corporeo nel ratto, 4.250-4.370 mg/kg nel topo e 53.000 mg/kg nel coniglio) e sottocutanea (DL50 = 91-100 mg/kg di peso corporeo nel topo e nel ratto, sulla base dell'effetto emolitico).

Non sono disponibili dati di tossicità acuta dopo inalazione di glicerolo.

I dati di tossicità ripetuta dopo esposizione orale di glicerolo, provenienti da studi di scarsa qualità, avrebbero mostrato una NOAEL di 950 mg/kg di peso corporeo con irritazione locale del tratto gastrointestinale dopo somministrazione per 3 giorni in ratti e cani e una NOEL di 10.000 mg/kg/die in uno studio di due anni nei conigli.

In studi di tossicità per inalazione si è osservato un valore di NOAEL di 165 mg/kg di peso corporeo con effetti locali sul tratto respiratorio

Genotossicità

I dati di test *in vitro* (test di Ames, test di mutazione genica sulle cellule dei mammiferi) e *in vivo* (saggio del letale dominante) disponibili non indicano un potenziale genotossico per il glicerolo.

Cancerogenicità

Non esistono dati sufficienti provenienti da studi adeguati per valutare la cancerogenicità del glicerolo. I dati provenienti dagli studi disponibili hanno evidenziato un lieve incremento dell'incidenza di tumore al polmone con la somministrazione orale di glicerolo fino a 20 settimane in topi maschi. Negli stessi studi, il trattamento con solo glicerolo (somministrato nell'acqua da bere) non ha comportato un aumento del numero di topi portatori di tumore rispetto ai controlli.

Teratogenicità

Studi di tossicità sullo sviluppo hanno evidenziato una NOEL di 1.180 mg/kg/die. Non vi è evidenza di teratogenesi negli animali dopo assunzione di glicerolo.

Fertilità

Uno studio effettuato su due generazioni nel ratto maschio e femmina a livello di dose di 2.000 mg/kg/die non ha indicato alcun effetto sulla funzione riproduttiva dei genitori, sulla crescita, su fertilità e riproduzione della generazione F1 non trattata, e non si è verificato alcun cambiamento istologico nei tessuti della generazione F1 e F2.

In letteratura è stata descritta una riduzione della spermatogenesi dopo somministrazione intratesticolare.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Camomilla estratto fluido, malva estratto fluido, amido di frumento, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e lontano da fonti dirette di calore.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

COSTILAX Bambini 2,25 soluzione rettale: 6 contenitori monodose PE/PEVA

COSTILAX Adulti 6,75 g soluzione rettale: 6 contenitori monodose PE/PEVA

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

Ipsos Pharma S.r.l.

Via San Rocco, 6

85033 Episcopio (PZ)

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

COSTILAX Bambini 2,25 g soluzione rettale - 6 contenitori monodose PE/PEVA A.I.C. 044032023

COSTILAX Adulti 6,75 g soluzione rettale 6 - contenitori monodose PE/PEVA A.I.C. 044032011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco