RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FREDOMAT 40 microgrammi/ml, collirio, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 40 microgrammi di travoprost.

Eccipienti con effetto noto:
Ogni ml di soluzione contiene 10 microgrammi di polyquaternium-1, 7,5 mg di glicole propilenico, 2 mg di macrogolglicerolo idrossistearato 40 (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione. (Collirio)
Soluzione chiara, incolore.

pH da 6.3 a 7.3;
osmolalità 265 - 320 mOsmol/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Riduzione della pressione intraoculare elevata in pazienti con ipertensione oculare o con glaucoma ad angolo aperto (vedere paragrafo 5.1).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uso negli adulti, inclusa la popolazione anziana
Il dosaggio è di una goccia di FREDOMAT nel sacco congiuntivale dello/gli occhio/i affetto/i una volta al giorno. L'effetto ottimale è raggiunto se la somministrazione avviene di sera.

Si raccomanda l'occlusione nasolacrimale o di chiudere delicatamente la palpebra dopo la somministrazione. Questo può ridurre l'assorbimento sistemico dei prodotti medicinali somministrati a livello oculare e determinare una diminuzione delle reazioni avverse sistemiche.

Se viene usata più di una medicazione topica oftalmica, i medicinali devono essere somministrati a distanza di almeno 5 minuti (vedere paragrafo 4.5).

Se si salta una dose, proseguire il trattamento con la dose successiva come programmato. La dose non dovrà essere superiore ad una goccia al giorno per occhio/i malato/i.

Quando travoprost collirio viene usato in sostituzione di un altro agente oftalmico antiglaucoma, interrompere la somministrazione dell'altro medicinale ed iniziare la terapia con travoprost collirio il giorno successivo.

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

Pazienti con compromissione epatica e renale
Travoprost è stato studiato in pazienti con compromissione epatica da lieve a grave e in pazienti con danno renale da lieve a grave (clearance della creatinina fino a 14 ml/min). Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio in questi pazienti.

Popolazione pediatrica
L'efficacia e la sicurezza di travoprost in pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite e il suo uso non è raccomandato in questi pazienti finché non saranno disponibili ulteriori dati.

Modo di somministrazione
Per uso oftalmico.

Per i pazienti che portano le lenti a contatto fare riferimento al paragrafo 4.4.

In seguito alla rimozione del tappo, rimuovere il collarino elastico anti-manomissione, se allentato, prima di usare il medicinale. Per prevenire la contaminazione della punta del flacone e della soluzione, porre attenzione a non toccare le palpebre, le aree circostanti o altre superfici con la punta del flacone.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Alterazione del colore dell'iride
Travoprost può indurre un graduale cambiamento del colore dell'iride aumentando il numero di melanosomi (granuli di pigmento) nei melanociti. Prima di iniziare il trattamento i pazienti devono essere informati della possibilità di un cambiamento permanente del colore dell'iride. Il trattamento unilaterale può portare ad eterocromia permanente. Gli effetti a lungo termine sui melanociti e ulteriori conseguenze sono attualmente sconosciuti. Il cambio del colore dell'iride avviene lentamente e può non essere notato per mesi o anni. Il cambio di colorazione degli occhi è stato notato principalmente in pazienti con iridi di colore misto (es. blu-marroni, grigio-marroni, giallo-marroni, verde-marroni); è stato tuttavia osservato anche in pazienti con occhi marroni. Tipicamente, la colorazione marrone intorno alla pupilla si diffonde concentricamente verso la periferia degli occhi interessati, ma tutta o parte dell'iride finisce per tendere al marrone. Non è stato osservato alcun ulteriore aumento della colorazione marrone dell'iride dopo sospensione della terapia.

Cambiamenti nella zona periorbitale e palpebrale
In studi clinici controllati é stato riportato un colorito progressivamente più scuro della zona periorbitale e/o palpebrale in associazione all'uso di travoprost nello 0,4% dei pazienti. Cambiamenti periorbitali e della palpebra, incluso un approfondimento del solco palpebrale, sono state osservati anche con gli analoghi delle prostaglandine.

Travoprost può indurre cambiamenti graduali nelle ciglia dello (gli) occhio (i) trattato (i); tali cambiamenti sono stati osservati in circa metà dei pazienti durante gli studi clinici e comprendono: un aumento della lunghezza, dello spessore, della pigmentazione e/o del numero di ciglia. Il meccanismo delle variazioni a livello delle ciglia e le loro conseguenze a lungo termine sono attualmente sconosciute.

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

Studi nelle scimmie hanno dimostrato che travoprost determina un leggero allargamento della fessura palpebrale. Comunque, questo effetto non è stato osservato durante gli studi clinici ed è considerato specie specifico.

Non c'è esperienza sull'uso di travoprost nelle infiammazioni oculari; né nei glaucomi neovascolari, da chiusura d'angolo, ad angolo stretto o congeniti, e solo un'esperienza limitata nelle patologie oculari legate a disfunzioni tiroidee, nel glaucoma ad angolo aperto in pazienti pseudofachici e nel glaucoma pigmentario o pseudoesfoliativo. Travoprost deve quindi essere usato con cautela in pazienti con infiammazione intraoculare attiva.

Pazienti afachici
E' stato riportato edema maculare durante il trattamento con analoghi della prostaglandina F2α. Si raccomanda cautela nell'utilizzo di travoprost in pazienti afachici, in pazienti pseudofachici con una lacerazione della capsula posteriore o con lente in camera anteriore, o in pazienti a rischio conclamato per l'edema maculare cistoide.

Irite/uveite
In pazienti con fattori accertati di predisposizione al rischio di irite/uveite, travoprost deve essere utilizzato con cautela.

Contatto con la pelle
E' da evitare il contatto di travoprost con la pelle poiché è stato dimostrato nei conigli l'assorbimento transdermico di travoprost.

Le prostaglandine e gli analoghi delle prostaglandine sono sostanze biologicamente attive che potrebbero essere assorbite attraverso la pelle. Donne in stato di gravidanza o che intendono concepire devono adottare opportune precauzioni per evitare l'esposizione diretta al contenuto del flacone. In caso di accidentale contatto con una quantità abbondante contenuta nel flacone, sciacquare accuratamente ed immediatamente l'area esposta.

Lenti a contatto
Istruire i pazienti di togliere le lenti a contatto prima dell'applicazione di travoprost e ad attendere 15 minuti dall'instillazione della dose prima di inserire nuovamente le lenti a contatto.

Eccipienti
FREDOMAT contiene glicole propilenico che può causare irritazione cutanea.
FREDOMAT contiene macrogolglicerolo idrossistearato 40 che può causare reazioni cutanee.

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

Non sono stati effettuati studi di interazione.

4.6. Fertilità. gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione
Il travoprost non deve essere usato nelle donne in età fertile/potenzialmente fertile se non sono adottate misure contraccettive adeguate (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

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

Il travoprost ha effetti farmacologici dannosi sulla gravidanza e/o sul feto/neonato. Il travoprost non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento
Non è noto se il travoprost assunto mediante il collirio viene escreto nel latte materno. Studi negli animali hanno mostrato escrezione di travoprost e metaboliti nel latte materno. L'uso del travoprost durante l'allattamento non è raccomandato.

Fertilità
Non sono disponibili dati relativi agli effetti di travoprost sulla fertilità umana. Studi condotti sugli animali non hanno evidenziato effetti di travoprost sulla fertilità a dosi 250 volte superiori alla dose massima raccomandata nell'uomo per uso oftalmico.

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

Travoprost ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Un temporaneo offuscamento della visione o altri disturbi visivi possono influire sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Se si manifesta visione offuscata dopo l'instillazione, il paziente dovrà attendere che la visione torni chiara prima di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
In studi clinici con travoprost collirio, le reazioni avverse più comuni sono state iperemia oculare e iperpigmentazione dell'iride, verificatesi approssimativamente nel 20% e 6% dei pazienti rispettivamente.

Tabella delle reazioni avverse
Le seguenti reazioni avverse sono state classificate secondo la seguente convenzione: 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), o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse sono state ottenute da studi clinici e dati post-marketing con travoprost collirio.

Classificazioni per sistemi e organi	**Frequenza**	**Reazioni avverse**
Infezioni e infestazioni	Raro	Herpes simplex, cheratite erpetica
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità, allergia stagionale
Disturbi psichiatrici	Non nota	Depressione, ansia
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Cefalea, capogiri, difetti del campo visivo
	Raro	Disgeusia
Patologie dell'occhio	Molto comune	Iperemia oculare
	Comune	Iperpigmentazione dell'iride, dolore oculare, fastidio oculare, occhio secco, prurito oculare, irritazione oculare

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

	Non comune	Erosione corneale, uveite, irite, infiammazione della camera anteriore, cheratite, cheratite puntata, fotofobia, secrezione oculare, blefarite, eritema della palpebra, edema periorbitale, prurito palpebrale, riduzione dell'acuità visiva, visione offuscata, aumento della lacrimazione, congiuntivite, ectropion, cataratta, formazione di croste sul margine palpebrale, crescita delle ciglia, scolorimento delle ciglia, astenopia
	Raro	Iridociclite,infiammazione oculare, fotopsia, eczema delle palpebre, edema congiuntivale, visione con alone, follicoli congiuntivali, ipoestesia oculare, meibomite, pigmentazione della camera anteriore, midriasi, ispessimento delle ciglia
	Non nota	Edema maculare, occhi infossati
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non nota	Vertigini, tinnito
Patologie cardiache	Non comune	Palpitazioni
	Raro	Frequenza cardiaca irregolare, frequenza cardiaca ridotta
	Non nota	Dolore toracico, bradicardia, tachicardia
Patologie vascolari	Raro	Riduzione della pressione diastolica, aumento della pressione sistolica, ipotensione, ipertensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Dispnea, asma, congestione nasale, irritazione della gola
	Raro	Disturbi respiratori, dolore orofaringeo, tosse, disfonia
	Non nota	Aggravamento dell'asma
Patologie gastrointestinali	Raro	Recidive di ulcera peptica, disturbi gastrointestinali, stitichezza, bocca secca
	Non nota	Diarrea, dolore addominale, nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Iperpigmentazione cutanea (perioculare), alterazione del colore della cute, struttura dei capelli anormale, ipertricosi
	Raro	Dermatite allergica, dermatite da contatto, eritema, rash cutaneo,

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

	Non nota	cambiamento di colore dei capelli, madarosi prurito, crescita dei capelli anormale
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Raro Non nota	Dolore muscolo-scheletrico Artralgia
Patologie renali e urinarie	Non nota	Disuria, incontinenza urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro	Astenia
Esami diagnostici	Non nota	Antigene prostatico-specifico aumentato

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

4.9. Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. E' improbabile che si verifichi un sovradosaggio topico o che sia associato a tossicità. Un sovradosaggio topico di travoprost può essere rimosso dallo/dagli occhio/i sciacquandoli con acqua tiepida. In caso di sospetta ingestione orale, il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici-preparati antiglaucoma e miotici-analoghi delle prostaglandine
Codice ATC: S01E E04

Meccanismo d'azione
Travoprost, un analogo della prostaglandina F2α, è un agonista completo altamente selettivo e con un'alta affinità per i recettori FP della prostaglandina, e riduce la pressione intraoculare aumentando il deflusso dell'umore acqueo attraverso il trabecolato e la via uveosclerale. La riduzione della pressione intraoculare nell'uomo inizia due ore circa dopo la somministrazione e l'effetto massimo è raggiunto dopo 12 ore. Con una dose singola si può mantenere una significativa riduzione della pressione intraoculare per periodi di tempo superiori a 24 ore.

Efficacia e sicurezza clinica
In uno studio clinico, pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto o da ipertensione oculare sottoposti a trattamento con travoprost collirio (conservato con polyquaternium) somministrato una volta al giorno alla sera hanno mostrato riduzioni da 8 a 9 mmHg della pressione intraoculare (pari approssimativamente al 33%) rispetto a valori al basale compresi tra 24 e 26 mmHg. Durante gli studi clinici sono stati raccolti dati sulla somministrazione di travoprost in terapia associata con timololo 0,5% e dati limitati con brimonidina 0,2% che mostrano un effetto aggiuntivo di travoprost con questi medicinali antiglaucoma. Non sono disponibili dati clinici sull'uso concomitante con altri medicinali ipotensivi oculari.

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

Farmacologia secondaria
Travoprost ha aumentato in misura significativa il flusso sanguigno alla testa del nervo ottico nei conigli dopo 7 giorni di somministrazione oculare topica (1,4 microgrammi, una volta al giorno).

Travoprost collirio conservato con polyquaternium-1 ha mostrato livelli minimi di tossicità sulla superficie oculare rispetto ai colliri conservati con benzalconio cloruro, su cellule corneali umane coltivate e in seguito alla somministrazione topica oculare nei conigli.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Travoprost è un profarmaco di natura chimica esterea. E' assorbito attraverso la cornea dove l'estere isopropilico viene idrolizzato nell'acido libero attivo. Studi nei conigli hanno mostrato picchi di concentrazione di 20 ng/g dell'acido libero nell'umore acqueo da una a due ore dopo somministrazione topica di travoprost. Le concentrazioni nell'umore acqueo declinavano con una emivita di circa 1,5 ore.

Distribuzione
Dopo somministrazione topica oculare di travoprost in volontari sani si è dimostrata un'esposizione sistemica bassa all'acido libero attivo. Picchi di concentrazione plasmatica dell'acido attivo libero di 25 pg/ml o inferiori sono stati osservati tra i 10 ed i 30 minuti dalla somministrazione. In seguito i livelli plasmatici declinano rapidamente sotto i 10 pg/ml limite di quantificazione del metodo, entro un'ora dalla somministrazione. A causa delle basse concentrazioni plasmatiche e della rapida eliminazione dopo somministrazione topica, non si è potuta stabilire l'emivita di eliminazione dell'acido libero attivo nell'uomo.

Biotrasformazione
Il metabolismo è la via di eliminazione principale di travoprost e dell'acido libero attivo. Le vie metaboliche sistemiche sono parallele a quelle delle prostaglandine endogene $F2_{\alpha}$ che sono caratterizzate dalla riduzione del doppio legame 13-14, dall'ossidazione dell'idrossile in posizione 15 e dalla scissione beta-ossidativa della parte superiore della catena.

Eliminazione
L'acido libero di travoprost e i suoi metaboliti vengono escreti principalmente dai reni. Travoprost è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica da lieve a grave e in pazienti con compromissione renale da lieve a grave (clearance della creatinina fino a 14 ml/min). Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio in questi pazienti.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità oculare nelle scimmie è stato mostrato che la somministrazione di travoprost alla dose di 0,45 microgrammi, due volte al giorno, provoca un aumento della fessura palpebrale. La somministrazione topica oculare di travoprost in concentrazioni fino a 0,012% due volte al giorno per un anno nell'occhio destro di scimmie non ha indotto tossicità sistemica.

Studi sulla tossicità riproduttiva sono stati effettuati su ratti, topi e conigli per via sistemica. I risultati mostrano un'attività agonista sul recettore FP nell'utero associata a mortalità embrionale precoce, perdita dopo l'impianto, fetotossicità. In femmine di ratto gravide, la somministrazione sistemica di travoprost a dosi superiori a 200 volte

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 dose clinica durante il periodo di organogenesi, ha comportato un aumento dell'incidenza di malformazioni. Sono stati misurati bassi livelli di radioattività nel liquido amniotico e nei tessuti fetali di ratte gravide trattate con 3H-travoprost. Studi sulla riproduzione e sullo sviluppo, in presenza di un'esposizione da 1,2 a 6 volte superiore all'esposizione clinica (fino a 25 pg/ml), hanno dimostrato un forte effetto di riduzione del numero dei feti con un'alta percentuale nei ratti e nei topi (concentrazioni plasmatiche di 180 pg/ml e 30 pg/ml, rispettivamente).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Acido borico (E284)
Sodio cloruro
Mannitolo (E421)
Macrogolglicerolo idrossistearato 40
Polyquaternium-1
Glicole propilenico (E1520)
Sodio idrossido (E524) e/o acido cloridrico (E507) (per l'aggiustamento del pH)
Acqua depurata

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.
Sono stati condotti studi specifici di interazione *in vitro* con travoprost e con medicinali contenenti tiomersal. Non si è osservata evidenza di precipitati.

6.3. Periodo di validità

2 anni
Eliminare 4 settimane dopo la prima apertura.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Conservare il flacone nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flaconi trasparenti in LDPE con contagocce trasparente il LDPE e tappo a vite anti-manomissione di colore blu chiaro in HDPE.

Confezioni:
1 x 2,5 ml, 3 x 2,5 ml, 6 x 2,5 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG SPA VIA PAVIA, 6 – MILANO

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

043831015 - "40 Mcg/Ml Collirio, Soluzione" 1 Flacone Ldpe Da 2,5ml
043831027 - "40 Mcg/Ml Collirio, Soluzione" 3 Flaconi Ldpe Da 2,5ml
043831039 - "40 Mcg/Ml Collirio, Soluzione" 6 Flaconi Ldpe Da 2,5ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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).