# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Noradrenalina tartrato Aguettant 0,16 mg/ml soluzione per infusione

Noradrenalina (norepinefrina)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 0,16 mg di noradrenalina tartrato, equivalenti a 0,08 mg di noradrenalina base.
Ogni flaconcino da 50 ml contiene 8 mg di noradrenalina tartrato, equivalenti a 4 mg di noradrenalina base.

Eccipiente con effetti noti:
Ogni ml di soluzione per infusione contiene 3,5 mg equivalenti a 0,2 mmol di sodio.
Ogni flaconcino da 50 ml contiene circa 177,3 mg equivalenti a 7,7 mmol di sodio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.
Soluzione limpida, incolore o giallo chiaro
pH = 3,2 – 3,8
Osmolalità: 260 - 320 mOsm/kg.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Noradrenalina tartrato Aguettant è indicata negli adulti con un peso superiore ai 50 kg per il trattamento di emergenze ipotensive.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Solo per uso endovenoso.

Noradrenalina tartrato Aguettant deve essere somministrata solo per infusione endovenosa mediante un catetere venoso centrale per minimizzare il rischio di stravaso e conseguente necrosi dei tessuti.
Noradrenalina tartrato Aguettant deve essere infusa a una velocità controllata usando una pompa infusionale o una pompa a siringa.
Noradrenalina tartrato Aguettant non deve essere diluita prima dell'uso: viene fornita pronta per l'uso. Non deve essere miscelata con altri farmaci.



Documento reso disponibile da AIFA il 27/04/2023
*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

Controllo della pressione arteriosa:
La pressione arteriosa deve essere monitorata attentamente per tutta la durata della terapia, e deve essere preferibilmente controllata mediante monitoraggio della pressione arteriosa. Il paziente deve essere monitorato attentamente per tutta la durata della terapia con noradrenalina (norepinefrina).

Posologia
Dose iniziale:
La dose iniziale di noradrenalina tartrato normalmente è tra i 0,1-0,3 microgrammi/kg/min (equivalenti a 0,05-0,15 microgrammi/kg/min di noradrenalina base).

Mantenimento
L' intervallo di mantenimento consigliata di noradrenalina tartrato è tra 0,1-3 microgrammi/kg/min (equivalenti a 0,05-1,5 microgrammi/kg/min di noradrenalina base).

Titolazione della dose:

Noradrenalina tartrato Aguettant, deve essere usata con una pompa infusionale o una pompa a siringa adatta, in grado di rilasciare il volume minimo specificato a una velocità di infusione controllata, in linea con le istruzioni di titolazione della dose.
Quando l'infusione di noradrenalina è stata stabilita, la dose deve essere titolata con fasi di 0,1-0,2 microgrammi/kg/min di noradrenalina tartrato (equivalenti a 0,05-0,1 microgrammi/kg/min di noradrenalina base), a seconda dell'effetto pressorio osservato. C'è un'elevata variabilità individuale nella dose necessaria per raggiungere e mantenere la normotensione. L'obiettivo deve essere quello di stabilire una pressione arteriosa sistolica bassa normale (100 - 120 mm Hg) o di raggiungere una pressione arteriosa media adeguata (maggiore di 65 mm Hg – a seconda delle condizioni del paziente).
Il bolo manuale per il *priming* quando si inizia un'infusione non è raccomandato.
E' richiesta cautela durante il collegamento della siringa per evitare instabilità emodinamica. L'infusione continua di noradrenalina dovrebbe essere preferibilmente effettuata attraverso un sistema a doppia pompa e un set di estensione che riduce il volume di spazio morto.

| Noradrenalina tartrato Aguettant 0,16 mg/ml, soluzione per infusione | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Peso del paziente (kg) | Posologia (µg/kg/min) noradrenalina base | *Posologia (µg/kg/min) noradrenalina tartrato* | Posologia (mg/h) noradrenalina base | *Posologia (mg/h) noradrenalina tartrato* | Velocità di infusione (ml/h) |
| 50 | 0,05 | *0,1* | 0,15 | *0,3* | 1,9 |
| | 0,1 | *0,2* | 0,3 | *0,6* | 3,8 |
| | 0,25 | *0,5* | 0,75 | *1,5* | 9,4 |



Documento reso disponibile da AIFA il 27/04/2023
*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

| Noradrenalina tartrato Aguettant 0,16 mg/ml, soluzione per infusione | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Peso del paziente (kg) | Posologia (µg/kg/min) noradrenalina base | *Posologia (µg/kg/min) noradrenalina tartrato* | Posologia (mg/h) noradrenalina base | *Posologia (mg/h) noradrenalina tartrato* | Velocità di infusione (ml/h) |
| | 0,5 | *1* | 1,5 | *3* | 18,8 |
| | 1 | *2* | 3 | *6* | 37,5 |
| | 1,5 | *3* | 4,5 | *9* | 56,3 |
| 60 | 0,05 | *0,1* | 0,18 | *0,36* | 2,3 |
| | 0,1 | *0,2* | 0,36 | *0,72* | 4,5 |
| | 0,25 | *0,5* | 0,9 | *1,8* | 11,3 |
| | 0,5 | *1* | 1,8 | *3,6* | 22,5 |
| | 1 | *2* | 3,6 | *7,2* | 45,0 |
| | 1,5 | *3* | 5,4 | *10,8* | 67,5 |
| 70 | 0,05 | *0,1* | 0,21 | *0,42* | 2,6 |
| | 0,1 | *0,2* | 0,42 | *0,84* | 5,3 |
| | 0,25 | *0,5* | 1,05 | *2,1* | 13,1 |
| | 0,5 | *1* | 2,1 | *4,2* | 26,3 |
| | 1 | *2* | 4,2 | *8,4* | 52,5 |
| | 1,5 | *3* | 6,3 | *12,6* | 78,8 |
| 80 | 0,05 | *0,1* | 0,24 | *0,48* | 3,0 |
| | 0,1 | *0,2* | 0,48 | *0,96* | 6,0 |
| | 0,25 | *0,5* | 1,2 | *2,4* | 15,0 |
| | 0,5 | *1* | 2,4 | *4,8* | 30,0 |
| | 1 | *2* | 4,8 | *9,6* | 60,0 |
| | 1,5 | *3* | 7,2 | *14,4* | 90,0 |
| 90 | 0,05 | *0,1* | 0,27 | *0,54* | 3,4 |
| | 0,1 | *0,2* | 0,54 | *1,08* | 6,8 |
| | 0,25 | *0,5* | 1,35 | *2,7* | 16,9 |
| | 0,5 | *1* | 2,7 | *5,4* | 33,8 |
| | 1 | *2* | 5.4 | *10.8* | 67,5 |
| | 1,5 | *3* | 8,1 | *16,2* | 101,3 |
| 100 | 0,05 | *0,1* | 0,3 | *0,6* | 3,8 |
| | 0,1 | *0,2* | 0,6 | *1,2* | 7,5 |
| | 0,25 | *0,5* | 1,5 | *3* | 18,8 |
| | 0,5 | *1* | 3 | *6* | 37,5 |
| | 1 | *2* | 6 | *12* | 75,0 |
| | 1,5 | *3* | 9 | *18* | 112,5 |

h: ora

<u>Durata del trattamento:</u>
Il trattamento deve essere proseguito fino a quando il supporto di un farmaco vasoattivo a dosaggio elevato non è più indicato, momento in cui si deve gradualmente diminuire l'infusione, e quindi si deve passare a un'infusione a



Documento reso disponibile da AIFA il 27/04/2023
*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

concentrazione minore. L'interruzione improvvisa può provocare ipotensione acuta.

*Pazienti anziani*
Vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

*Popolazione pediatrica*
Noradrenalina tartrato Aguettant è indicata solo per gli adulti.
L'efficacia e la sicurezza di Noradrenalina tartrato Aguettant in 50 ml di soluzione per infusione pronta per l'uso, in bambini e adolescenti, non è stata stabilita.

*Pazienti con compromissione renale ed epatica.*
Non c'è esperienza sul trattamento in pazienti con compromissione renale ed epatica.

## 4.3 Controindicazioni
Somministrazione mediante cannula periferica e/o vena periferica.
Ipersensibilità alla noradrenalina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

*Avvertenza*:

La noradrenalina è controindicata in pazienti ipotesi nei quali il collasso circolatorio è associato a ipovolemia, a meno che non sia una misura d'emergenza per mantenere l'afflusso alle arterie coronarie e cerebrali fino a quando si può iniziare una terapia di reintegrazione volumetrica del sangue.

Noradrenalina tartrato Aguettant è destinata esclusivamente all'infusione mediante catetere venoso centrale. In questo modo, il rischio di stravaso e conseguente necrosi dei tessuti è molto limitato. Il sito di infusione deve essere controllato di frequente. Tuttavia, in caso di stravaso, l'infusione deve essere immediatamente interrotta e l'area deve essere subito infiltrata con fentolamina, attentamente monitorata per il miglioramento e si deve valutare l'opportunità di un ulteriore trattamento per invertire l'effetto ischemico.

*Precauzioni per l'uso:*

In generale, si raccomanda un'attenta valutazione nei seguenti casi di ipotensione e ipoperfusione, in cui potrebbe essere necessaria una riduzione della dose di noradrenalina:
- Grave disfunzione del ventricolo sinistro associata a ipotensione acuta. La terapia di supporto si deve iniziare contemporaneamente alla valutazione diagnostica. Noradrenalina dovrebbe essere destinata esclusivamente ai pazienti con shock cardiogeno e ipotensione refrattaria, in particolar modo quelli senza elevate resistenze vascolari sistemiche.
- Pazienti ipotesi a cui è stata diagnosticata trombosi vascolare coronarica, mesenterica o periferica; infarto del miocardio o angina variante di Prinzmetal.



Documento reso disponibile da AIFA il 27/04/2023
*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

Particolari cautele devono essere adottate perché la noradrenalina potrebbe aumentare l'ischemia associata ed estendere l'area dell'infarto.
- Insorgenza di disturbi del ritmo cardiaco durante la terapia con noradrenalina.

Si consiglia cautela nei pazienti con ipertiroidismo o diabete mellito.

Nei casi in cui sia necessario somministrare noradrenalina contemporaneamente a sangue totale o plasma, questi ultimi devono essere somministrati con una flebo separata.

Questo medicinale contiene 177,3 mg di sodio per flaconcino, equivalente all'8,9% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

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

Associazioni non raccomandate:

**+ Anestetici alogenati volatili**: grave aritmia ventricolare (aumento dell'eccitabilità cardiaca).
**+ Antidepressivi imipraminici**: ipertensione parossismale con la possibilità di aritmia (inibizione dell'ingresso dei medicinali simpaticomimetici nelle fibre simpatiche).
**+ Antidepressivi adrenergici-serotoninergici**: ipertensione parossismale con possibilità di aritmia (inibizione dell'ingresso dei medicinali simpaticomimetici nelle fibre simpatiche).

Combinazioni che richiedono precauzioni per l'uso:

**+ Inibitori MAO non selettivi**: aumento dell'azione pressoria del simpaticomimetico, che di solito è moderata. Deve essere usato solo sotto stretto controllo medico.
**+ Inibitori MAO-A selettivi, linezolid e blu di metilene**: per estrapolazione da inibitori MAO non selettivi, rischio di aumento dell'azione pressoria. Deve essere usato solo sotto stretto controllo medico.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

*Gravidanza*

In virtù di queste indicazioni, noradrenalina può essere somministrata se necessario durante la gravidanza.
Tuttavia, si devono tenere in considerazione le proprietà farmacodinamiche della sostanza. La noradrenalina può ridurre la perfusione placentare e indurre bradicardia fetale. Può anche avere un effetto contrattile sull'utero della donna in gravidanza, e provocare asfissia fetale in gravidanza avanzata.

*Allattamento*

Non ci sono informazioni disponibili sull'uso di noradrenalina nell' allattamento.

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

Non pertinente.



Documento reso disponibile da AIFA il 27/04/2023
*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

## 4.8 Effetti indesiderati

**-** *Disturbi psichiatrici*

Ansia.

**-** *Patologie del sistema nervoso*

Mal di testa, tremore.

**-** *Patologie dell'occhio*

Glaucoma acuto (molto frequente nei pazienti anatomicamente predisposti con chiusura dell'angolo irido-corneale).

**-** *Patologie cardiache:*

Tachicardia, bradicardia (probabilmente come riflesso della pressione arteriosa che aumenta), aritmia, palpitazioni, aumento della contrattilità del muscolo cardiaco dovuto all'effetto beta-adrenergico sul cuore (inotropo e cronotropo), insufficienza cardiaca acuta, cardiomiopatia da stress.

**-** *Patologie vascolari*

Ipertensione arteriosa e ipossia tissutale; lesione ischemica dovuta a potente azione vasocostrittrice (può causare sensazione di freddo e pallore degli arti e del viso), cancrena delle estremità.

**-** *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:*

Insufficienza o difficoltà respiratoria, dispnea.

**-** *Patologie gastrointestinali:*

Vomito.

**-** *Patologie renali e urinarie*

Ritenzione urinaria.

**-** *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

A livello locale: possibilità di irritazione e necrosi nel sito di iniezione.

La continua somministrazione di vasopressori per mantenere la pressione arteriosa in assenza di reintegrazione volumetrica del sangue può causare i seguenti sintomi:
- grave vasocostrizione periferica e viscerale,
- diminuzione del flusso sanguigno renale,
- diminuzione della produzione di urina,
- ipossia,
- aumento nei livelli di lattato nel siero.

In caso di ipersensibilità o sovradosaggio, potrebbero verificarsi più frequentemente i seguenti effetti: ipertensione, fotofobia, dolore retrosternale, dolore faringeo, pallore, sudorazione intensa e vomito.

<u>Segnalazione delle reazioni avverse sospette</u>



Documento reso disponibile da AIFA il 27/04/2023
*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 segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

### 4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio possono verificarsi i seguenti sintomi: vasocostrizione cutanea, piaghe da decubito, collasso circolatorio e ipertensione.
In caso di reazioni avverse collegate a un dosaggio eccessivo, è consigliabile ridurre il dosaggio se possibile.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti dopaminergici e adrenergici, codice ATC: C01CA03
Noradrenalina fornisce una forte stimolazione degli alfa-recettori nei vasi sanguigni ai quali essi sono contro-estratti. Noradrenalina ha anche un effetto sui recettori beta-1 nel cuore, provocando un effetto inotropo positivo e inizialmente un effetto cronotropo positivo. L'aumento della pressione arteriosa può causare una riduzione riflessa della frequenza cardiaca. La vasocostrizione può portare a una diminuzione del flusso sanguigno in reni, fegato, cute e muscoli lisci. La costrizione locale dei vasi sanguigni potrebbe causare emostasi e/o necrosi.
L'effetto pressorio sparisce 1-2 minuti dopo il termine dell'infusione. Può svilupparsi tolleranza agli effetti della noradrenalina.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Esistono due stereoisomeri di noradrenalina, l'isomero-L biologicamente attivo è quello contenuto nella Noradrenalina tartrato Aguettant.

Assorbimento:
• Sottocutaneo: Scarso
• Orale: Noradrenalina è rapidamente inattivata nel tratto gastrointestinale dopo la somministrazione orale.
• Dopo la somministrazione endovenosa, noradrenalina ha un'emivita plasmatica di circa 1 o 2 minuti.

Distribuzione:
• Noradrenalina viene rapidamente eliminata dal plasma mediante una combinazione di ricaptazione cellulare e metabolismo. Non attraversa rapidamente la barriera ematoencefalica.

Biotrasformazione:
• Metilazione mediante catecol-o-metiltransferasi,
• Deaminazione mediante monoamino ossidasi (MAO),



Documento reso disponibile da AIFA il 27/04/2023
*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 metabolita finale proveniente da entrambi è l'acido 4- idrossi-3-metossimandelico,
• I metaboliti intermedi includono la normetanefrina e l'acido 3,4-diidrossimandelico.

Eliminazione:
• La noradrenalina viene eliminata principalmente come glucuronide o solfato coniugati dei metaboliti nelle urine.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Molti degli effetti indesiderati possono scaturire dai risultati simpaticomimetici derivanti da un'eccessiva stimolazione del sistema nervoso simpatico attraverso i vari recettori adrenergici.

Noradrenalina può ridurre la perfusione placentare e indurre bradicardia fetale. Può anche avere un effetto contrattile sull'utero della donna in gravidanza, e provocare asfissia fetale letale in gravidanza avanzata.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Disodio edetato
Acido cloridrico o sodio idrossido (per aggiustare il pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

18 mesi.
Dopo l'apertura, il prodotto deve essere usato immediatamente.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Conservare il flaconcino nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro trasparente di tipo II chiuso con un tappo di bromobutile di tipo I e una capsula in alluminio contenente 50 ml di soluzione per infusione, in confezioni da 1, 10 e 25 flaconcini.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Esclusivamente monouso. Gettare qualsiasi contenuto inutilizzato.



Documento reso disponibile da AIFA il 27/04/2023
*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

Noradrenalina tartrato Aguettant è già diluita ed è pronta per l'uso. Deve essere utilizzata senza previa diluizione, con una pompa di infusione o una pompa a siringa adatta, in grado di rilasciare il volume minimo specificato a una velocità di infusione controllata, in linea con le istruzioni per la titolazione della dose specificate al paragrafo 4.2. Non usare questo medicinale se la soluzione ha un colore giallo scuro o rosa chiaro, o se contiene precipitati.
Non usare la soluzione sterile se non è limpida e se contiene particolato, o se il sigillo antimanomissione sul flaconcino non è intatto.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

LABORATOIRE AGUETTANT
1, rue Alexander Fleming
69007 LIONE
FRANCIA

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

AIC n. 043465044 – Noradrenalina tartrato Aguettant "0,16 mg/ml Soluzione Per Infusione" 1 Flaconcino In Vetro Da 50 Ml
AIC n. 043465057- Noradrenalina tartrato Aguettant "0,16 mg/ml Soluzione Per Infusione" 10 Flaconcini In Vetro Da 50 Ml
AIC n. 043465069- Noradrenalina tartrato Aguettant "0,16 mg/ml Soluzione Per Infusione" 25 Flaconcini In Vetro Da 50 Ml

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

Data della prima autorizzazione: 08/04/2020
Data del rinnovo più recente: 04/06/2020

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

10/2022

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 27/04/2023
*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).*