RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
ATENIGRON 100 mg + 25 mg Compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni compressa contiene:
Principi attivi:
- Atenololo mg 100
- Clortalidone mg 25

Per gli eccipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA
100 mg + 25 mg compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1. Indicazioni terapeutiche
ATENIGRON è indicato nel trattamento dell'ipertensione essenziale nei pazienti in cui la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata dalla sola monoterapia con atenololo o clortalidone.

4.2. Posologia e modo di somministrazione
Quando clinicamente appropriato, nei pazienti in cui la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata può essere considerato il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa.

Adulti:
La dose di mantenimento abituale di Atenololo + Clortalidone 50 mg + 12,5 mg è una compressa al giorno. Per i pazienti che non rispondono in modo adeguato ad Atenololo + Clortalidone 50 mg + 12,5 mg, il dosaggio può essere aumentato a una compressa al giorno di ATENIGRON 100 mg + 25 mg.

Può essere combinato, se necessario, con altri ipotensivi, ad esempio vasodilatatori.

Popolazioni speciali:
Uso negli anziani
In questo gruppo di pazienti il dosaggio opportuno è spesso più basso.

Uso nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni)
Non c'è esperienza sull'uso di ATENIGRON nei bambini e negli adolescenti. Pertanto ATENIGRON non deve essere somministrato a bambini e adolescenti.

Uso nei pazienti con compromissione della funzionalità renale
A causa delle proprietà del clortalidone, ATENIGRON mostra una ridotta efficacia in presenza di compromissione della funzionalità renale. Pertanto questa associazione a dose fissa non deve essere somministrata a pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.3).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Uso nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica
Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica.

4.3. Controindicazioni

ATENIGRON non deve essere somministrato in pazienti che presentano una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- ipersensibilità nota all'atenololo e al clortalidone (o a derivati sulfamidici) o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- blocco cardiaco di secondo o terzo grado
- malattia del nodo del seno
- bradicardia
- insufficienza cardiaca non controllata
- shock cardiogenico
- ipotensione
- gravi disturbi della circolazione arteriosa periferica
- grave insufficienza epatica e/o renale
- acidosi metabolica
- feocromocitoma non trattato
- gotta manifesta
- gravidanza e allattamento

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Dovute al componente beta-bloccante atenololo:

- Sebbene sia controindicato nell'insufficienza cardiaca non controllata (vedere paragrafo 4.3), può essere somministrato a pazienti i cui segni di insufficienza cardiaca sono stati controllati. Si deve usare cautela in pazienti con una riserva cardiaca scarsa.
- Nei pazienti affetti da angina di Prinzmetal, può aumentare il numero e la durata delle crisi anginose a causa della vasocostrizione arteriosa coronarica mediata dagli alfa recettori. L'atenololo è un beta-bloccante beta-1 selettivo; di conseguenza l'uso di ATENIGRON può essere considerato in questi pazienti seppur con la massima cautela.
- Sebbene sia controindicato in caso di gravi disturbi della circolazione arteriosa periferica (vedere paragrafo 4.3), ATENIGRON può indurre un aggravamento anche dei disordini vascolari periferici di modesta entità.
- A causa del suo effetto negativo sul tempo di conduzione, particolare cautela va osservata se somministrato ai pazienti con blocco cardiaco di primo grado.
- Può modificare i segnali d'allerta di ipoglicemia come tachicardia, palpitazioni e sudorazione.
- Può mascherare i segni cardiovascolari di tireotossicosi.
- Riduce la frequenza cardiaca, quale risultato della sua azione farmacologica. Nei rari casi in cui un paziente trattato sviluppa sintomi attribuibili alla riduzione della frequenza cardiaca, la dose deve essere ridotta.
- Non si deve interrompere bruscamente il trattamento nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica.

Agenzia Italiana del Farmaco

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

- Può causare un aggravamento delle reazioni allergiche a diversi allergeni, quando somministrato a pazienti con una storia di reazioni anafilattiche a tali allergeni. Questi pazienti possono non rispondere alle dosi abituali di adrenalina impiegate nel trattamento delle reazioni allergiche.
- I pazienti affetti da malattia broncospastica non devono, in generale, ricevere beta-bloccanti, a causa di un aumento della resistenza delle vie aeree.
  L'atenololo è un beta-bloccante beta-1 selettivo; tuttavia questa selettività non è assoluta. Pertanto deve essere impiegata la più bassa dose possibile di Atenololo + Clortalidone e osservata la massima cautela. Se si manifesta un'aumentata resistenza delle vie respiratorie, la somministrazione di ATENIGRON deve essere interrotta e, se necessario, deve essere instaurata una terapia con broncodilatatori (come il salbutamolo).
- Gli effetti sistemici dei beta-bloccanti orali possono essere potenziati quando usati in concomitanza con beta-bloccanti oftalmici.
- Nei pazienti con feocromocitoma, ATENIGRON deve essere somministrato solo dopo il blocco dei recettori alfa. La pressione arteriosa deve essere strettamente monitorata.
- È necessario esercitare cautela in caso di somministrazione concomitante di agenti anestetici con ATENIGRON. L'anestesista deve essere informato al riguardo e la scelta dell'anestetico deve ricadere su un agente con la minore attività inotropa negativa possibile. L'uso di beta-bloccanti con farmaci anestetici può comportare un'attenuazione della tachicardia riflessa ed aumentare il rischio di ipotensione. Deve essere evitato l'uso di anestetici che possono causare depressione miocardica.

Dovute al componente clortalidone:

- Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario: i farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso.
  I sintomi comprendono insorgenza acuta della diminuzione dell'acuità visiva o del dolore oculare e in genere si manifestano entro poche ore o settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nel sospendere la somministrazione del farmaco il prima possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico. Un'anamnesi di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline può considerarsi fattore di rischio per lo sviluppo del glaucoma ad angolo acuto.

- Gli elettroliti plasmatici devono essere determinati periodicamente e ad intervalli appropriati, in modo da individuare possibili squilibri elettrolitici, specialmente ipopotassiemia ed iposodiemia.
- Si possono verificare ipopotassiemia ed iposodiemia. Il controllo degli elettroliti è raccomandato, specialmente nei pazienti più anziani, in quelli che assumono preparati digitalici per l'insufficienza cardiaca, nei soggetti che seguono una dieta restrittiva (a basso contenuto di potassio) o che

Agenzia Italiana del Farmaco

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

presentano disturbi gastrointestinali. L'ipopotassiemia può predisporre ad aritmie nei pazienti che ricevono preparati digitalici.

- Poiché il clortalidone può compromettere la tolleranza al glucosio, i pazienti diabetici devono essere informati del possibile aumento dei livelli di glucosio. Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia nella fase iniziale della terapia e nel trattamento prolungato il controllo della glucosuria deve essere fatto ad intervalli regolari.
- Nei pazienti con funzione epatica compromessa o con epatopatia progressiva, alterazioni minori dell'equilibrio idroelettrolitico possono indurre coma epatico.
- Può verificarsi iperuricemia. Solitamente si verifica solo un lieve aumento dell'acido urico nel siero, ma in caso di aumenti prolungati, la concomitante somministrazione di un agente uricosurico riporterà l'iperuricemia entro limiti normali.

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Dovute all'atenololo:

L'uso concomitante di beta-bloccanti e calcio-antagonisti con effetto inotropo negativo come verapamil, diltiazem, può portare ad un aumento di questi effetti particolarmente nei pazienti con funzione ventricolare compromessa e/o anormalità della conduzione seno-atriale o atrio-ventricolare. Ciò può comportare ipotensione grave, bradicardia e insufficienza cardiaca. I beta-bloccanti non devono essere associati a terapia con calcio-antagonisti (verapamil, ecc.): è necessario che siano trascorse 48 ore dalla sospensione di uno di questi farmaci prima di iniziare l'altra terapia.

I farmaci antiaritmici appartenenti alla classe I (es. disopiramide) e l'amiodarone possono potenziare l'effetto sul tempo di conduzione atriale e indurre un effetto inotropico negativo.

I farmaci glicosidi digitalici, in associazione ai beta-bloccanti, possono aumentare il tempo di conduzione atrioventricolare.

I beta-bloccanti possono aggravare l'ipertensione rebound che può verificarsi dopo la sospensione della clonidina. Se i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente, il beta-bloccante deve essere sospeso parecchi giorni prima di interrompere la terapia con clonidina. Se si sostituisce la clonidina con terapia con beta-bloccante, l'inizio del trattamento con beta-bloccanti deve essere ritardato per parecchi giorni dopo che la terapia con clonidina è terminata.

L'uso concomitante di agenti simpaticomimetici, come l'adrenalina, possono contrapporsi all'effetto dei beta-bloccanti.

L'uso concomitante di farmaci inibitori della sintetasi prostaglandinica (es. ibuprofene, indometacina) può ridurre gli effetti ipotensivi dei beta-bloccanti.

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

Dovute al clortalidone:
Il clortalidone può ridurre la clearance renale del litio, portando all'aumento delle concentrazioni sieriche. Pertanto possono essere necessari degli aggiustamenti di dosaggio del litio.

Dovute all'associazione dei due farmaci:
La terapia concomitante con diidropiridine, come nifedipina, può aumentare il rischio di ipotensione, e può manifestarsi scompenso cardiaco nei pazienti con insufficienza cardiaca latente.

L'uso concomitante di baclofene può aumentare l'effetto antiipertensivo, rendendo necessari aggiustamenti posologici.

4.6. Gravidanza e allattamento

Gravidanza: ATENIGRON non deve essere somministrato durante la gravidanza.
Allattamento: ATENIGRON non deve essere somministrato durante l'allattamento.

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

È improbabile che l'uso di ATENIGRON comprometta la capacità dei pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, va tenuto in considerazione che si possono occasionalmente verificare capogiri o affaticamento.

4.8. Effetti indesiderati

Comprendono in genere: freddo alle estremità, affaticamento muscolare, bradicardia, occasionalmente disturbi del sonno. Per la presenza di clortalidone, come con altri diuretici possono manifestarsi disturbi gastrointestinali, cefalea, vertigini, ipopotassiemia, iperuricemia e ridotta tolleranza ai glicidi. In rari casi reazioni cutanee di tipo allergico, porpora trombocitopenica e alterazioni della crasi ematica. Il beta-bloccante può aggravare disturbi vascolari periferici preesistenti. ATENIGRON può indurre, per la presenza di un beta-bloccante, una riduzione della frequenza cardiaca: se la frequenza si riduce a valori sotto 55 battiti/minuto, è opportuno sospendere il trattamento, per riprenderlo in seguito a dosaggio inferiore. ATENIGRON in genere non provoca un innalzamento patologico della uricemia; l'eventuale iperuricemia, peraltro rara, può essere risolta con l'uso di un farmaco uricosurico o dell'allopurinolo.

Negli studi clinici, le possibili reazioni avverse riportate sono generalmente attribuibili alle azioni farmacologiche dei suoi componenti.

I seguenti effetti indesiderati, elencati per sistema corporeo, sono stati riportati con le seguenti frequenze: molto comune (≥10%), comune (1-9,9%), non comune (0,1-0,9%), raro (0,01-0,09%), molto raro (<0,01%), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico
Raro: porpora, trombocitopenia, leucopenia (correlata al clortalidone).

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2023
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

Disturbi psichiatrici
Non comune: disturbi del sonno similmente a quanto osservato con altri beta-bloccanti.
Raro: cambiamenti dell'umore, incubi, confusione, psicosi e allucinazioni.

Patologie del sistema nervoso
Raro: capogiri, cefalea, parestesie.

Patologie dell'occhio
Raro: secchezza agli occhi, disturbi della vista.
Frequenza non nota: effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma acuto secondario ad angolo chiuso.

Patologie cardiache
Comune: bradicardia.
Raro: peggioramento dell'insufficienza cardiaca, precipitazione di blocco cardiaco.

Patologie vascolari
Comune: freddo alle estremità.
Raro: ipotensione posturale che può essere associata a sincope, aggravamento della claudicatio intermittens se già presente, fenomeno di Raynaud nei pazienti suscettibili.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Raro: può verificarsi broncospasmo in pazienti con asma bronchiale o con una storia di problemi asmatici.

Patologie gastrointestinali
Comune: disturbi gastrointestinali (inclusa nausea correlata al clortalidone).
Raro: secchezza della bocca.
Non nota: costipazione.

Patologie epatobiliari
Raro: tossicità epatica inclusa colestasi intraepatica, pancreatite (correlata al clortalidone).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Raro: alopecia, reazione cutanea psoriasiforme, aggravamento della psoriasi, eruzioni cutanee.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Raro: impotenza.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comune: affaticamento.

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo
Non nota: sindrome simil-lupoide

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2023
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

Esami diagnostici
Comune (correlate al clortalidone): iperuricemia, iposodiemia, ipopotassiemia, ridotta tolleranza al glucosio.
Non comune: aumenti dei livelli di transaminasi.
Molto raro: è stato osservato un incremento di ANA (Anticorpi Antinucleo), di cui tuttavia non è chiara la rilevanza clinica.

La sospensione del trattamento di ATENIGRON deve essere considerata se, secondo il giudizio clinico, la qualità di vita del paziente è compromessa da uno qualsiasi degli effetti indesiderati sopraelencati.

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 https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9. Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio possono comprendere bradicardia, ipotensione, insufficienza cardiaca acuta e broncospasmo.

Le misure generali di supporto devono comprendere: stretta sorveglianza medica, ricovero nel reparto di terapia intensiva, lavanda gastrica, impiego di carbone attivo e di un lassativo per prevenire l'assorbimento di qualsiasi farmaco ancora presente nel tratto gastrointestinale, impiego di plasma o sostituti del plasma per trattare l'ipotensione e lo shock. È da considerare il possibile uso di emodialisi o emoperfusione.

Una spiccata bradicardia può essere corretta con 1-2 mg di atropina somministrata per via endovenosa e/o con un pacemaker cardiaco. Se necessario, il trattamento può essere seguito da una dose in bolo di 10 mg di glucagone per via endovenosa. Se richiesto, può essere ripetuta o seguita da un'infusione endovenosa di glucagone 1-10 mg/h a seconda della risposta. Nel caso non vi fosse risposta al glucagone o questo non fosse disponibile, può essere somministrato uno stimolante beta-adrenocettore come la dobutamina alla dose di 2,5-10 mcg/kg/min per infusione endovenosa. La dobutamina, per i suoi effetti inotropi positivi, può essere usata per trattare l'ipotensione e l'insufficienza cardiaca acuta. È probabile che queste dosi siano inadeguate per contrastare gli effetti cardiaci indotti dal beta-blocco se è stato assunto un ampio sovradosaggio. La dose di dobutamina deve essere quindi aumentata, se necessario, per ottenere la risposta desiderata sulla base delle condizioni cliniche del paziente.

Il broncospasmo può generalmente essere risolto mediante la somministrazione di preparati broncodilatatori.

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Un’eccessiva diuresi deve essere contrastata mantenendo normale il bilancio idroelettrolitico.

5. PROPRIETA’ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ATENIGRON è un'associazione di un ipotensivo con un diuretico. L'azione sinergica dei due componenti consente un efficace controllo dell'ipertensione, codice ATC C07CB03

ATENIGRON è un antiipertensivo in cui i due componenti attivi esplicano una azione sinergica ipotensiva. L'atenololo possiede un'attività inibitoria selettiva e reversibile dei recettori beta-adrenergici. L'azione ipotensiva dell'atenololo si instaura rapidamente e si manifesta sulla pressione arteriosa sia sistolica che diastolica in condizioni di riposo e dopo esercizio fisico. Il clortalidone è un diuretico sulfonamidico di sicuro effetto, ben tollerato e non soggetto a fenomeni di assuefazione. L'azione sinergica dei due principi attivi consente un efficace controllo della pressione arteriosa. Le caratteristiche farmacocinetiche dei costituenti la specialità permettono l'attuazione di uno schema posologico molto semplice: infatti la somministrazione di una compressa al giorno mantiene un livello attivo per un arco di 24 ore.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Gli studi di farmacocinesia indicano la comparsa di picchi plasmatici dopo 2-4 ore. L'emivita plasmatica dell'atenololo è pari a 6-7 ore e diventa più elevata in pazienti con disfunzione renale. L'atenololo si lega scarsamente alle proteine plasmatiche, con un legame inferiore al 5% ma, dato il suo carattere idrofilo, presenta un volume di distribuzione molto basso, una scarsa metabolizzazione epatica e una escrezione come sostanza immodificata per via renale. Scarsa inoltre è la diffusibilità a livello del S.N.C.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Le prove di tossicità acuta e cronica condotte su varie specie animali hanno dimostrato la bassa tossicità del prodotto. Le prove di fertilità e teratogenesi non hanno mostrato alterazioni patologiche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Magnesio stearato, Amido di mais, Magnesio carbonato, Gelatina, Sodio laurilsolfato.

6.2. Incompatibilità

Si fa riferimento al punto 4.5.

6.3. Periodo di validità

5 anni.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 25°C

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2023

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).

Le compresse devono essere conservate nel contenitore originale per proteggerle dalla luce e dall'umidità.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister litografati in alluminio e PVC.
Compresse - 28 compresse

6.6. Precauzioni particolare per lo smaltimento e la manipolazione

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

MAGIS FARMACEUTICI S.r.l. - Via Cefalonia, 70 - 25124 BRESCIA.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

100 MG + 25 MG COMPRESSE – 28 COMPRESSE A.I.C. n° 025987037

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di rinnovo: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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