



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CALCITRIOLO DOC Generici 0,25 microgrammi capsule molli
CALCITRIOLO DOC Generici 0,50 microgrammi capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CALCITRIOLO DOC Generici 0,25 microgrammi

Ogni capsula molle contiene:

Principio attivo: calcitriolo 0,25 microgrammi

CALCITRIOLO DOC Generici 0,50 microgrammi

Ogni capsula molle contiene:

Principio attivo: calcitriolo 0,5 microgrammi

Per gli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Osteodistrofia renale in pazienti con insufficienza renale cronica, in particolare in quelli sottoposti ad emodialisi. Iparatiroidismo, di tipo sia idiopatico che chirurgico. Pseudoiparatiroidismo. Rachitismo ipofosfatemico vitamina D-resistente. Rachitismo familiare vitamina D pseudodipendente. Osteoporosi post-menopausale: la diagnosi differenziale dovrà accuratamente escludere condizioni che presentano sintomatologie a carico dello scheletro similari, quali il mieloma multiplo e le osteolisi tumorali, per le quali il trattamento con CALCITRIOLO DOC Generici non è indicato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose giornaliera ottimale di CALCITRIOLO DOC Generici va stabilita accuratamente in ogni paziente sulla base dei valori della calcemia.

Osteodistrofia renale: l'efficacia del trattamento è condizionata dalla contemporanea assunzione di calcio: nei soggetti adulti l'apporto supplementare di calcio deve essere di 600-1000 mg al giorno.

La dose iniziale raccomandata di CALCITRIOLO DOC Generici è di 0,25 microgrammi al giorno: nei pazienti con calcemia normale o solo leggermente ridotta, sono sufficienti dosi iniziali di 0,25 microgrammi ogni 2 giorni. Se dopo 2-4 settimane non si osservano miglioramenti del quadro clinico e dei parametri biochimici, la dose di CALCITRIOLO DOC Generici va aumentata di 0,25 microgrammi al giorno ad intervalli di 2-4 settimane. Durante questo periodo, la calcemia va controllata almeno due volte la settimana e, se si riscontra ipercalcemia, la somministrazione di CALCITRIOLO DOC Generici e quella addizionale di calcio vanno immediatamente sospese sinché la calcemia rientra nei limiti normali. La terapia sarà quindi ripresa con una posologia giornaliera inferiore di 0,25 microgrammi rispetto alla precedente. La dose giornaliera ottimale di CALCITRIOLO DOC Generici, da stabilire secondo le modalità prima indicate, è nella maggior parte dei pazienti compresa tra 0,50 microgrammi e 1 microgrammo. Posologie più elevate possono rendersi necessarie in caso di contemporanea somministrazione di barbiturici o di anticonvulsivanti.

Iparatiroidismo e rachitismo: la dose iniziale raccomandata di CALCITRIOLO DOC Generici è di 0,25 microgrammi al giorno, da somministrarsi al mattino. Nel caso non si noti miglioramento nei parametri clinici e biochimici, la dose può essere aumentata ogni 2-4 settimane. Durante questo intervallo, la calcemia va determinata almeno 2 volte la settimana. Nei pazienti con iparatiroidismo, si può osservare talvolta una sindrome da malassorbimento: in questi casi possono occorrere dosi più elevate di CALCITRIOLO DOC Generici.

Osteoporosi post-menopausale: si consiglia di iniziare con la somministrazione di 0,50 microgrammi due volte al giorno e, se i livelli calcemici non presentano variazioni significative, continuare con questo dosaggio.

A differenza dell'osteodistrofia renale, è assolutamente da evitare un apporto supplementare di calcio.

Durante il primo mese di terapia la calcemia va controllata almeno una volta la settimana. In caso di ipercalcemia (maggiore di 11,5 mg/100 ml), la somministrazione di CALCITRIOLO DOC Generici va sospesa sino al ripristino della normocalcemia. A giudizio del medico è possibile l'associazione con la calcitonina (soprattutto in caso di osteoporosi ad alto turnover).

Informazioni di carattere generale: stabilita la posologia ottimale, è sufficiente un controllo della calcemia una volta al mese. Nel caso in cui il livello sierico del calcio superi di 1 mg per 100 ml i valori normali (mg 9-11/100 ml), la

dose di CALCITRIOLO DOC Generici va ridotta considerevolmente o il trattamento va interrotto fino a quando si sia ristabilita la normale calcemia. Per favorire la rapida normalizzazione del calcio sierico si può anche cessare la somministrazione supplementare di calcio, prevista nel trattamento dell'osteodistrofia renale, dell'ipoparatiroidismo e del rachitismo. Deve pure essere limitato il quantitativo di calcio introdotto con la dieta. Nel periodo di ipercalcemia, è necessario eseguire quotidianamente il controllo dei livelli sierici del calcio e del fosforo. Ripristinati i valori normali, il trattamento con CALCITRIOLO DOC Generici può essere ripreso con la dose giornaliera più bassa di 0,25 microgrammi rispetto a quella precedente.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di calcitriolo nei bambini non sono state sufficientemente investigate per consentire raccomandazioni sul dosaggio. Sono disponibili dati limitati sull'uso di calcitriolo nei pazienti pediatrici.

4.3 Controindicazioni

CALCITRIOLO DOC Generici è controindicato:

- in tutte le patologie associate all'ipercalcemia
- nei pazienti con ipersensibilità nota al calcitriolo (o a medicinali della stessa classe) o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- se c'è evidenza di tossicità da vitamina D

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Esiste una stretta correlazione tra il trattamento con il calcitriolo e lo sviluppo di ipercalcemia.

Un brusco aumento della quantità di calcio come risultato di modifiche della dieta (per esempio aumento del consumo di latticini) o un aumento non controllato della quantità in preparazioni di calcio possono innescare l'ipercalcemia. I pazienti e i loro familiari devono essere avvertiti del fatto che la stretta aderenza alla dieta prescritta è obbligatoria e devono essere istruiti su come riconoscere i sintomi dell'ipercalcemia.

Non appena i livelli di calcemia aumentano fino a 1 mg/100 ml (250 µmol/l) sopra il normale (9-11 mg/100 ml o 2250-2750 µmol/l) o i livelli creatinemia superano le 120 µmol/l, il trattamento con CALCITRIOLO DOC Generici deve essere immediatamente interrotto fino alla normalizzazione della calcemia (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

I pazienti immobilizzati, per esempio quelli che hanno subito interventi chirurgici, sono particolarmente esposti al rischio di ipercalcemia.

Il calcitriolo aumenta i livelli plasmatici di fosfato inorganico.

Sebbene ciò sia desiderabile per i pazienti con ipofosfatemia, va posta attenzione per i pazienti con insufficienza renale a causa del pericolo di calcificazione ectopica.

In questi casi, i livelli di fosfato plasmatico devono essere mantenuti a livello normale (2-5 mg/100 ml o 0,65-1,62 mmol/l) tramite la somministrazione per via orale di appropriati agenti leganti il fosfato e una dieta a basso contenuto di fosfato.

Si deve evitare che il prodotto delle concentrazioni plasmatiche di calcio e fosfato ($Ca \times P$) superi i 70 mg²/dl².

I pazienti con rachitismo vitamina D-resistente (ipofosfatemia familiare) trattati con CALCITRIOLO DOC Generici devono continuare la terapia con il fosfato per via orale.

Tuttavia, bisogna tenere in considerazione una possibile stimolazione dell'assorbimento intestinale del fosfato tramite CALCITRIOLO DOC Generici poiché questo effetto può modificare la necessità di un supplemento di fosfato.

Poiché il calcitriolo è il più efficace metabolita della vitamina D disponibile, non deve essere prescritta nessun'altra preparazione a base di vitamina D durante il trattamento con il calcitriolo, in modo tale da assicurare che non si sviluppino ipervitaminosi D.

Se il paziente passa dall'ergocalciferolo (vitamina D₂) al calcitriolo, potrebbero occorrere diversi mesi prima che i livelli plasmatici di ergocalciferolo ritornino al valore base (vedere paragrafo 4.9 Sovradosaggio).

I pazienti con funzione renale normale che assumono CALCITRIOLO DOC Generici devono evitare la disidratazione. Deve essere mantenuta l'assunzione di una adeguata quantità di acqua.

Nei pazienti con funzione renale normale, l'ipercalcemia cronica può essere associata all'aumento della creatinemia.

Nelle pazienti affette da osteoporosi post-menopausale è indispensabile un controllo accurato della funzionalità renale e della calcemia prima di iniziare la terapia e ad intervalli regolari nel corso del trattamento con CALCITRIOLO DOC Generici.

CALCITRIOLO DOC Generici contiene sorbitolo. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere CALCITRIOLO DOC Generici.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Il prodotto contiene **metile para-idrossibenzoato** ed **etile para-idrossibenzoato**, che possono provocare reazioni allergiche (eventualmente di tipo ritardato).

4.5 Interazioni

Poiché il calcitriolo è il più efficace metabolita della vitamina D disponibile, non deve essere prescritta nessun'altra preparazione a base di vitamina D durante il trattamento con il calcitriolo, in modo tale da assicurare che non si sviluppino ipervitaminosi D. Se il paziente passa dall'ergocalciferolo (vitamina D₂) al calcitriolo, potrebbero occorrere diversi mesi prima che i livelli plasmatici di ergocalciferolo ritornino al valore base.

Le dosi farmacologiche di vitamina D e dei suoi derivati devono essere sospese durante il trattamento con CALCITRIOLO DOC Generici in modo da evitare i possibili effetti additivi e l'ipercalcemia.

Devono essere attentamente seguite le istruzioni della dieta, soprattutto quelle riguardanti i supplementi di calcio e si deve evitare l'assunzione di una quantità non controllata di preparazioni contenenti calcio addizionale.

Il trattamento concomitante con un diuretico tiazidico aumenta il rischio di ipercalcemia. La dose di CALCITRIOLO DOC Generici deve essere definita con attenzione nei pazienti in trattamento con digitale, poiché l'ipercalcemia in questi pazienti può peggiorare le aritmie cardiache (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso).

Esiste una relazione di antagonismo funzionale tra gli analoghi della vitamina D, che promuove l'assorbimento di calcio, e i corticosteroidi, che lo inibiscono.

I medicinali contenenti magnesio (per esempio gli antiacidi) possono causare ipermagnesemia e non devono quindi essere assunti durante la terapia con CALCITRIOLO DOC Generici dai pazienti in dialisi renale cronica.

Poiché CALCITRIOLO DOC Generici ha effetto anche sul trasporto del fosfato nell'intestino, nei reni e nelle ossa, la dose degli agenti leganti il fosfato deve essere aggiustata in accordo con la fosfatemia (valori normali: 2-5 mg/100 ml o 0,65-1,2 mmol/l).

I pazienti con rachitismo vitamina D-resistente (ipofosfatemia familiare) trattati con CALCITRIOLO DOC Generici devono continuare la terapia con il fosfato per via orale. Tuttavia, bisogna tenere in considerazione una possibile stimolazione dell'assorbimento intestinale del fosfato tramite CALCITRIOLO DOC Generici poiché questo effetto può modificare la necessità di un supplemento di fosfato.

La somministrazione di induttori enzimatici quali la fenitoina o il fenobarbitale può portare all'aumento del metabolismo e quindi alla riduzione delle concentrazioni plasmatiche del calcitriolo. Di conseguenza, potrebbero essere necessarie dosi più elevate di calcitriolo se questi medicinali vengono somministrati in concomitanza.

I sequestranti degli acidi biliari, inclusi colestiramina e sevelamer, possono ridurre l'assorbimento intestinale delle vitamine liposolubili e quindi compromettere l'assorbimento intestinale del calcitriolo.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Si è verificata stenosi aortica sopravvalvolare nei feti di coniglie gravide tramite assunzione di dosi quasi letali di vitamina D per via orale. Non c'è evidenza che suggerisca che la vitamina D sia teratogenica nell'uomo anche a dosi molto elevate. CALCITRIOLO DOC Generici deve essere usato in gravidanza solo se i benefici superano il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Si suppone che il calcitriolo esogeno passi nel latte materno. In vista di una potenziale ipercalcemia nella madre e di reazioni avverse da calcitriolo nei bambini nutriti al seno, le madri possono allattare mentre prendono CALCITRIOLO DOC Generici, a patto che vengano monitorati i livelli di calcio plasmatico della madre e del bambino.

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

Sulla base del profilo farmacodinamico degli eventi avversi riportati, si suppone che questo prodotto sia sicuro o che sia improbabile che abbia effetto su queste attività.

4.8 Effetti indesiderati

Trials clinici

Le reazioni avverse sotto elencate riflettono l'esperienza di studi sperimentali su calcitriolo e l'esperienza postmarketing.

La reazione avversa più comunemente riportata è l'ipercalcemia.

Le reazioni avverse elencate nella tabella 1 sono presentate secondo la classificazione per sistemi e organi e le categorie di frequenza, definite usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Entro ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1 Riassunto delle reazioni avverse che si sono verificate nei pazienti cui è stato somministrato calcitriolo:

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità, Orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipercalcemia		Diminuzione dell'appetito	Polidipsia, Disidratazione, Diminuzione di peso
Disturbi psichiatrici				Apatia
Patologie del sistema nervoso		Cefalea		Debolezza muscolare, Disturbi del sensorio
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, Nausea	Vomito	Stipsi, Dolore addominale superiore
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea		Eritema, Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Ritardo della crescita
Patologie renali e urinarie		Infezioni del tratto urinario		Poliuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				Calcinosi, Piressia, Sete
Esami diagnostici			Aumento della creatininemia	

Poiché il calcitriolo ha un'attività D-vitaminica, possono comparire effetti avversi che risultano analoghi a quelli dell'ipervitaminosi D, cioè una sindrome ipercalcemica oppure manifestazioni tossiche da calcio (a seconda della gravità e durata dell'ipercalcemia) (vedere paragrafi 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso).

Sintomi acuti occasionali includono diminuzione dell'appetito, cefalea, nausea, vomito, dolore addominale o dolore addominale superiore e stipsi.

A causa della breve emivita biologica del calcitriolo, studi di farmacocinetica hanno mostrato normalizzazione degli elevati livelli di calcio plasmatico entro pochi giorni dalla fine del trattamento, cioè più velocemente rispetto al trattamento con le preparazioni contenenti vitamina D3.

Gli effetti cronici possono includere debolezza muscolare, diminuzione di peso, disturbi del sensorio, piressia, sete, polidipsia, poliuria, disidratazione, apatia, ritardo della crescita e infezioni del tratto urinario.

Nel caso di contestuali ipercalcemia e iperfosfatemia > 6 mg/100 ml o 1,9 mmol/l, si può verificare calcinosi; questo può essere visto tramite radiografia.

Reazioni di ipersensibilità inclusi eruzione cutanea, eritema, prurito e orticaria possono verificarsi nei soggetti predisposti.

Anomalie di laboratorio

Nei pazienti con normale funzione renale l'ipercalcemia cronica può essere associata all'aumento della creatinemia.

Postmarketing

Il numero di reazioni avverse riportate in seguito all'uso clinico di calcitriolo per un periodo superiore a 15 anni in tutte le indicazioni è molto basso per ciascun effetto individuale, inclusa l'ipercalcemia, che si verifica con una frequenza dello 0,001% o meno.

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

Trattamento dell'ipercalcemia asintomatica: vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione.

Poiché il calcitriolo è un derivato della vitamina D, i sintomi da sovradosaggio sono gli stessi del sovradosaggio da vitamina D. L'assunzione di dosi elevate di calcio e di fosfato insieme al calcitriolo può dare origine a sintomi simili. Il prodotto delle concentrazioni plasmatiche di calcio e fosfato ($Ca \times P$) non deve superare i $70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$. Un elevato livello di calcio nel dialisato può contribuire allo sviluppo di ipercalcemia.

Sintomi acuti da intossicazione da vitamina D: anoressia, cefalea, vomito, stipsi.

Sintomi cronici: distrofia (debolezza, perdita di peso), disturbi del sensorio, possibile febbre con sete, poliuria, disidratazione, apatia, arresto della crescita e infezioni del tratto urinario.

Ne deriva ipercalcemia, con calcificazioni metastatiche della corteccia renale, del miocardio, dei polmoni e del pancreas.

Devono essere tenute in considerazione le seguenti misure nel trattamento del sovradosaggio accidentale: lavanda gastrica immediata o induzione del vomito per prevenire ulteriore assorbimento. Somministrazione di paraffina liquida per promuovere l'escrezione fecale. Sono consigliabili ripetute misurazioni della calcemia. Se nel plasma persistono elevati livelli di calcio, si possono somministrare fosfati e corticosteroidi ed istituire delle misure per permettere una diuresi adeguata.

L'ipercalcemia a livelli più elevati ($>3,2 \text{ mmol/l}$) può portare ad insufficienza renale soprattutto se i livelli di fosfatemia sono normali o elevati a causa della compromissione della funzione renale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: vitamina D ed analoghi. Codice ATC: A11CC04

Il calcitriolo è uno dei principali metaboliti attivi della vitamina D₃ che si forma a livello renale a partire dal suo precursore, il 25-idrossicolecalciferolo (25-HCC).

CALCITRIOLO DOC Generici favorisce l'assorbimento intestinale del calcio e regola la mineralizzazione ossea.

Nei pazienti con grave insufficienza renale, in particolare in quelli sottoposti da tempo a periodiche emodialisi, la formazione del calcitriolo endogeno si riduce progressivamente e può anche cessare del tutto: questa carenza svolge un ruolo primario nella comparsa dell'osteodistrofia renale. Nei pazienti con osteodistrofia renale, la somministrazione orale di CALCITRIOLO DOC Generici:

- normalizza l'assorbimento intestinale del calcio;
- corregge l'ipocalcemia;
- allevia i dolori ossei e muscolari.

La somministrazione favorisce inoltre:

- la normalizzazione o la riduzione dei tassi sierici della fosfatasi alcalina;
- la normalizzazione o la riduzione dei tassi sierici di paratormone.

Nei pazienti affetti da ipoparatiroidismo, di tipo sia idiopatico che chirurgico, CALCITRIOLO DOC Generici corregge l'ipocalcemia secondaria alla carenza di ormone paratiroideo. Nello pseudoipoparatiroidismo esso permette di ristabilire il normale assorbimento intestinale di calcio, di correggere l'ipocalcemia e di ridurre i livelli di paratormone circolanti. Nel rachitismo ipofosfatemico vitamina D-resistente la somministrazione di CALCITRIOLO DOC Generici porta ad un miglioramento del quadro clinico e ad una normalizzazione dei fosfati circolanti. Nel rachitismo familiare vitamina D-pseudodipendente CALCITRIOLO DOC Generici determina la remissione delle lesioni ossee e la normalizzazione dei valori calcemici e fosfatemici e dell'assorbimento intestinale di calcio. Nelle pazienti affette da osteoporosi post-menopausale, la carenza di estrogeni determina una ridotta sintesi endogena di CALCITRIOLO DOC Generici, con conseguente diminuzione dell'assorbimento intestinale di calcio e dei processi di mineralizzazione ossea. La somministrazione di CALCITRIOLO DOC Generici determina un significativo incremento nell'assorbimento intestinale di calcio. In tal modo il bilancio del calcio, negativo in queste pazienti, ritorna ad essere positivo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi effettuati nel soggetto sano, sia con calcitriolo marcato con tritio sia con calcitriolo non marcato, dimostrano che l'assorbimento del farmaco avviene rapidamente dopo somministrazione orale, raggiungendo i livelli massimi nello spazio di 3-6 ore. Il rapido assorbimento è confermato dal rapido aumento del calcio nelle urine, verificabile già dopo sette ore dalla somministrazione. Una risposta biologica dose-correlata si evidenzia nell'aumento della escrezione di calcio nelle urine con dosi di 0,50 e 1,0 microgrammi somministrato due volte al giorno. I valori di

steady-state, raggiunti con dosi di 0,50 microgrammi due volte al giorno, scendono ai livelli basali a seguito della sospensione del farmaco, con un tempo di emivita di circa tre ore e mezza.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici hanno scarsa rilevanza clinica alla luce della vasta esperienza acquisita con l'uso nell'uomo del principio attivo contenuto nel prodotto medicinale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

CALCITRIOLO DOC Generici 0,25 microgrammi

Trigliceridi a media catena, butil-idrossianisolo, palmitoil ascorbato, gelatina, glicerolo 85%, soluzione sorbitolo 70% non cristallizzata, titanio biossido, **sodio etil p-idrossibenzoato**, **sodio propile p-idrossibenzoato**, ossido di ferro rosso.

CALCITRIOLO DOC Generici 0,50 microgrammi

Trigliceridi a media catena, butil-idrossianisolo, palmitoil ascorbato, gelatina, glicerolo 85%, soluzione sorbitolo 70% non cristallizzata, titanio biossido, **sodio etil p-idrossibenzoato**, **sodio propile p-idrossibenzoato**, ossido di ferro rosso, ossido di ferro giallo.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le capsule molli sono confezionate in blister di PVC/PVDC-Alu.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. – Via Turati 40 – 20121 Milano (MI)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CALCITRIOLO DOC Generici 0,25 microgrammi 30 capsule molli - AIC n. 035237015

CALCITRIOLO DOC Generici 0,50 microgrammi 30 capsule molli – AIC n. 035237027

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

18/01/2006

Rinnovo: Gennaio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2016