

1 - DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Paracetamolo S.A.L.F. 10 mg/ml soluzione per infusione

2 - COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 10 mg di paracetamolo.

Un flacone/sacca da 100 ml, contiene 1000 mg di paracetamolo.

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

3 - FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

La soluzione si presenta limpida, incolore o leggermente colorata variabile da giallo ambrato a rosarancio pallido (la percezione può variare a seconda del contenitore primario).

4 - INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PARACETAMOLO S.A.L.F. è indicato per il trattamento a breve termine del dolore di intensità moderata, specialmente a seguito di intervento chirurgico e per il trattamento a breve termine della febbre, quando la somministrazione per via endovenosa sia giustificata dal punto di vista clinico dall'urgente necessità di trattare il dolore o l'ipertermia e/o quando altre vie di somministrazione siano impossibili da praticare. PARACETAMOLO S.A.L.F. è indicato per adulti, adolescenti e bambini di peso superiore a 33 kg (circa 11 anni).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso endovenoso.

L'uso di PARACETAMOLO S.A.L.F. è limitato agli adulti, adolescenti e bambini di peso superiore a 33 Kg (circa 11 anni)

Posologia:

La dose è basata sul peso del paziente. Si prega di consultare la tabella posologia sottostante:

Peso del paziente	Dose per somministrazione	Volume per somministrazione	Volume massimo di Paracetamolo S.A.L.F. (10 mg/ml) per somministrazione in base al limite superiore di peso del gruppo (mL)**	Massima dose giornaliera*
> 33 Kg e ≤ 50 Kg	15 mg/kg	1,5 mL/kg	75 mL	60 mg/kg senza superare i 3 g
> 50 Kg con fattori di rischio aggiuntivi per epatotossicità	1 g	100 mL	100 mL	3 g
> 50 Kg senza fattori di rischio	1 g	100 mL	100 mL	4 g

aggiuntivi per epatotossicità				
-------------------------------------	--	--	--	--

* **Dose massima giornaliera:** La dose massima giornaliera riportata nella tabella sopra è relativa a pazienti che non assumono altri prodotti contenenti paracetamolo, e dovrebbe essere modificata di conseguenza tenendo in considerazione tali prodotti.

** **Pazienti di peso inferiore richiederanno volumi minori.**

L'intervallo minimo tra ciascuna somministrazione deve essere almeno di 4 ore. Non devono essere somministrate più di 4 dosi nelle 24 ore.

L'intervallo minimo tra ciascuna somministrazione in pazienti con insufficienza renale grave deve essere almeno di 6 ore.

Per ragioni di sicurezza, PARACETAMOLO S.A.L.F. non deve essere usato in bambini di peso inferiore a 33 kg (approssimativamente di età inferiore a 11 anni).

Insufficienza renale grave

In caso di somministrazione di paracetamolo a pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min), si raccomanda di aumentare l'intervallo minimo tra le singole somministrazioni a 6 ore (vedere paragrafo 5.2).

Negli adulti con insufficienza epatocellulare, alcolismo cronico, malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico), disidratazione:
la dose massima giornaliera non deve superare i 3 g (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione:

Fare attenzione nella prescrizione e somministrazione di Paracetamolo S.A.L.F. per evitare errori di dosaggio dovuti alla confusione tra (mg) e millilitri (mL), che possono provocare overdose accidentale e morte. Assicurarsi che sia comunicata e dispensata la dose appropriata. Includere nella prescrizione sia la dose totale in mg sia la dose totale in volume. Assicurarsi che la dose sia misurata e somministrata con precisione.

La soluzione di paracetamolo viene somministrata mediante infusione endovenosa della durata di 15 minuti.

Prima della somministrazione, il prodotto deve essere ispezionato visivamente per individuare eventuali particelle e cambiamenti di colore. Solo monouso.

Flaconcini da 100 ml:

Per estrarre la soluzione, utilizzare un ago da 0,8 mm (21 gauge) e perforare verticalmente il tappo nel punto preciso indicato.

Come per tutte le soluzioni per infusione contenute in flaconcini, si deve ricordare che uno stretto monitoraggio è richiesto specialmente alla fine dell'infusione, indipendentemente dalla via di somministrazione. Tale monitoraggio alla fine della perfusione deve essere adottato specialmente nel caso di infusioni attraverso vie centrali, in modo da evitare embolia gassosa.

Per istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Paracetamolo S.A.L.F. è controindicato:

- in pazienti con ipersensibilità al paracetamolo o al propacetamolo cloridrato (profarmaco del paracetamolo) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- in caso di grave insufficienza epatocellulare.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

RISCHIO DI ERRORI TERAPEUTICI

Fare attenzione ad evitare errori di dosaggio dovuti alla confusione tra milligrammi (mg) e millilitri (mL), che possono provocare overdose accidentale e morte (vedere paragrafo 4.2).

Avvertenze

Si raccomanda l'uso di un adeguato trattamento analgesico per via orale appena questa via di somministrazione sia possibile.

Al fine di evitare il rischio di sovradosaggio, si controlli che altri farmaci somministrati non contengano né paracetamolo né propacetamolo.

Dosi più elevate di quelle raccomandate comportano il rischio di gravissimo danno epatico. I sintomi e i segni clinici di danno epatico (incluse epatite fulminante, grave insufficienza epatica, epatite colestatica, epatite citolitica, grave anemia emolitica) non si osservano in genere prima di due giorni dall'inizio della somministrazione, con un picco massimo osservato solitamente dopo 4-6 giorni dall'inizio della somministrazione. Il trattamento con l'antidoto deve essere somministrato prima possibile (vedere paragrafo 4.9).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) ogni 100 ml di soluzione, cioè è essenzialmente "privo di sodio".

Questo medicinale contiene 33 mg/ml di glucosio monoidrato. Da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito.

Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela a pazienti con insufficienza epatocellulare da lieve a moderata (compresa la sindrome di Gilbert), insufficienza epatica grave, epatica acuta, in trattamento concomitante con farmaci che alterano la funzionalità epatica, carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, anemia emolitica.

Precauzioni d'impiego

Il paracetamolo deve essere usato con cautela in caso di:

- insufficienza epatocellulare,
- insufficienza renale grave (clearance della creatinina \leq 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.2 e 5.2)
- alcolismo cronico
- malnutrizione cronica (bassa riserva di glutazione epatico)
- disidratazione
- sindrome di Gilbert (ittero familiare non emolitico)

In bambini trattati con una dose giornaliera di 60 mg/kg di paracetamolo, la combinazione con un altro antipiretico non è giustificata se non in casi di inefficacia.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

- Il probenecid causa una riduzione della clearance del paracetamolo di circa due volte, inibendo la sua coniugazione con acido glucuronico. In caso di trattamento concomitante con probenecid si deve considerare una riduzione della dose di paracetamolo.
- La salicilamide può prolungare l'emivita di eliminazione del paracetamolo.

- Occorre osservare cautela in caso di assunzione concomitante di induttori enzimatici (vedere paragrafo 4.9).
- L'uso concomitante di paracetamolo (4 g al giorno per almeno 4 giorni) con anticoagulanti orali può indurre leggere variazioni nei valori INR. In questo caso, deve essere effettuato un aumentato monitoraggio dei valori di INR durante il periodo di trattamento concomitante e per una settimana dopo la sospensione del trattamento con paracetamolo.
- **Contraccettivi ormonali/estrogeni:** riducono i livelli plasmatici di paracetamolo, con possibile inibizione del suo effetto, a causa della possibile induzione del suo metabolismo.
- Farmaci antiepilettici (**fenitoina, fenobarbital, metilfenobarbital, primidone**): riduzione della biodisponibilità del paracetamolo e potenziamento della epatotossicità da sovradosaggio a causa dell'induzione del metabolismo epatico.
- **Cloramfenicolo:** potenziamento della tossicità del cloramfenicolo, forse a causa dell'inibizione del suo metabolismo nel fegato.
- **Lamotrigina:** diminuzione della biodisponibilità della lamotrigina, con possibile riduzione del suo effetto, a causa della possibile induzione del suo metabolismo nel fegato.
- **Metoclopramide e domeperidone:** incremento dell'assorbimento del paracetamolo nell'intestino tenue a causa degli effetti di questi medicinali sullo svuotamento gastrico.
- **Propranololo:** incrementa i livelli plasmatici del paracetamolo, forse attraverso l'inibizione del suo metabolismo nel fegato.
- **Rifampicina:** incrementa la clearance del paracetamolo e la formazione dei suoi metaboliti epatotossici a causa della possibile induzione del suo metabolismo nel fegato.
- **Zidovudina:** sebbene un possibile incremento della tossicità della zidovudina (neutropenia, epatotossicità) è stato descritto in casi isolati, non sembra esserci alcun tipo di interazione cinetica tra questi due farmaci.

Interazioni con esami diagnostici

Il paracetamolo può influenzare i valori delle seguenti determinazioni analitiche:

- Sangue: incremento (biologico) dei livelli di transaminasi (ALT e AST), fosfatasi alcalina, ammoniaca, bilirubina, creatina, lattico deidrogenasi (LDH) e urea; incremento (interferenza con l'esame) dei livelli di glucosio, teofillina e acido urico. Incremento del tempo di protrombina (in pazienti in terapia di mantenimento con farfari, ma senza alcun significato clinico). Riduzione (interferenza con l'esame) del livello di glucosio quando si utilizza il metodo della ossidasi-perossidasi.
- Urine: possono comparire falsi incrementi dei livelli di metadrenalina e acido urico.
- Test della bentiromide per la valutazione della disfunzione pancreatica: il paracetamolo, come la bentiromide, è metabolizzato in un'arilammina, e quindi la qualità apparente di acido paraaminobenzoico (PABA) recuperato è aumentata; si raccomanda che il paracetamolo venga sospeso almeno tre giorni prima della somministrazione della bentiromide.
- Determinazioni urinarie dell'acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA): il paracetamolo può causare risultati falsi positivi nei test screening qualitativo che usano come reagente il nitroso naftolo. Il test quantitativo rimane inalterato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

L'esperienza clinica sulla somministrazione endovenosa di paracetamolo è limitata. Tuttavia, i dati epidemiologici derivanti dall'uso di dosi terapeutiche orali di paracetamolo non rivelano effetti indesiderati sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.

Studi epidemiologici sullo sviluppo neurologico nei bambini esposti al paracetamolo in utero mostrano risultati non conclusivi. Non sono stati effettuati, negli animali, studi riproduttivi con la forma endovenosa di paracetamolo. Tuttavia, gli studi con la forma orale non hanno mostrato alcuna malformazione né effetti fetotossici.

Ciononostante, e se clinicamente necessario, PARACETAMOLO S.A.L.F. deve essere utilizzato durante la gravidanza solamente dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio. In questo caso, dovrebbe essere usato alla dose efficace più bassa per il più breve tempo possibile e con la più bassa frequenza possibile. .

Allattamento:

Dopo somministrazione orale, il paracetamolo è escreto nel latte materno in piccole quantità. Non sono stati riportati effetti indesiderati nei bambini in allattamento. Di conseguenza, PARACETAMOLO S.A.L.F. può essere usato nelle donne che allattano al seno.

4.7 - Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

PARACETAMOLO S.A.L.F. non influisce o influisce in maniera trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 - Effetti indesiderati

Come tutti i farmaci a base di paracetamolo, le reazioni avverse sono rare ($>1/10.000$, $<1/1.000$) o molto rare ($<1/10.000$), o non note (non possono essere definite sulla base dei dati disponibili). Esse sono descritte di seguito:

Classificazione per sistemi e organi	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Patologie delle piastrine, patologie delle cellule staminali	Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia
Disturbi del sistema immunitario	Allergie (escluso l'angioedema)	
Disturbi psichiatrici	Depressione, stato confusionale, allucinazioni	
Patologie del sistema nervoso	Tremori, emicrania	
Patologie dell'occhio	Visione alterata	
Patologie cardiache e patologie vascolari	Edema, ipotensione	
Patologie gastrointestinali	Emorragia, dolore addominale, diarrea, nausea, vomito	
Patologie epatobiliari	Funzionalità epatica anormale, insufficienza epatica, necrosi epatica, aumento dei livelli di transaminasi epatiche	Epatotossicità, ittero
Patologie renali e urinarie		Piuria sterile (urine torbide)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito, rash, sudorazione, porpora, angioedema, orticaria	Gravi reazioni cutanee
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Capogiri (escluse vertigini), malessere, piressia, sonnolenza, interazione tra farmaci	Reazioni di ipersensibilità (richiedono l'interruzione del trattamento)
Ferite, avvelenamento e complicanze procedurali	Sovradosaggio e avvelenamento	

Durante gli studi clinici, sono state segnalate frequenti reazioni avverse alla sede di somministrazione (dolore e sensazione di bruciore).

Sono stati riportati casi di eritema, arrossamento, prurito e tachicardia.

Sono stati riportati casi molto rari di reazioni di ipersensibilità, dalla semplice eruzione cutanea o orticaria allo shock anafilattico; essi richiedono l'interruzione del trattamento.

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

Esiste un rischio di danno epatico, (inclusi epatite fulminante, insufficienza epatica, epatite colestatica, epatite citolitica), in particolare nei soggetti anziani, nei bambini, piccoli, nei pazienti con epatopatia, nei casi di alcolismo cronico, nei pazienti con malnutrizione cronica e nei pazienti che ricevano induttori enzimatici. In questi casi il sovradosaggio può essere letale.

I sintomi si manifestano in genere entro le prime 24 ore e comprendono: nausea, vomito, anoressia, pallore e dolore addominale. Sono necessarie misure di emergenza immediate, anche quando non sono presenti sintomi

Il sovradosaggio (7,5 g o più di paracetamolo in singola somministrazione negli adulti e 140 mg/kg di peso corporeo in singola somministrazione nei bambini) causa citolisi epatica, che probabilmente induce una necrosi completa e irreversibile, con conseguente insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia che può portare al coma e al decesso.

Contemporaneamente, si osservano livelli aumentati di transaminasi epatiche (AST, ALT), della lattico deidrogenasi e della bilirubina, insieme alla riduzione dei livelli di protrombina, che potrebbero manifestarsi da 12 a 48 ore dopo la somministrazione. I sintomi clinici di danno epatico sono in genere evidenti inizialmente dopo due giorni e raggiungono la loro massima espressione dopo 4 a 6 giorni. *Dosi superiori ai 20-25 g sono potenzialmente fetali.*

Misure di emergenza

- Ospedalizzazione immediata.
- Prima di iniziare il trattamento, il prima possibile dopo il sovradosaggio, prelevare un campione di sangue per determinare i livelli plasmatici di paracetamolo.
- Il trattamento include la somministrazione dell'antidoto, l'N-acetilcisteina (NAC), per via endovenosa o orale, se possibile entro 10 ore. La NAC può tuttavia fornire un certo grado di protezione anche dopo 10 ore, ma in questi casi è necessario un trattamento prolungato.
- Trattamento sintomatico.
- All'inizio del trattamento devono essere eseguiti i test degli enzimi epatici, da ripetere ogni 24 ore. Nella maggior parte dei casi, le transaminasi epatiche ritornano nella norma in una o due settimane con un recupero completo della funzionalità epatica. Nei casi molto gravi potrebbe essere tuttavia necessario il trapianto di fegato.

5 - PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri analgesici e antipiretici – anilidi.

Codice ATC: N02BE01.

Il meccanismo esatto delle proprietà analgesica e antipiretica del paracetamolo deve essere ancora stabilito; esso potrebbe coinvolgere azioni centrali e periferiche.

Il Paracetamolo fornisce sollievo dal dolore entro 5-10 minuti dall'inizio della somministrazione per infusione. Il picco dell'effetto analgesico si ottiene in un'ora e la durata di quest'effetto è in genere di 4 a 6 ore.

Il Paracetamolo abbassa la febbre entro 30 minuti dall'inizio della somministrazione per infusione e la durata dell'effetto antipiretico di almeno 6 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Adulti

Assorbimento:

La farmacocinetica del paracetamolo è lineare fino a 2 g dopo singola somministrazione e dopo somministrazioni ripetute nell'arco di 24 ore.

La biodisponibilità del paracetamolo dopo infusione di 1 g è simile a quella osservata dopo l'infusione di 2 g di propacetamolo (contenente 1 g di paracetamolo). La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) del paracetamolo osservata al termine di un'infusione endovenosa di 1 g somministrata di 15 minuti, è di circa 30 mg/ml.

Distribuzione:

Il volume di distribuzione del paracetamolo è approssimativamente 1 l/kg.

Il paracetamolo non si lega ampiamente alle proteine plasmatiche.

Dopo infusione di 1 g di paracetamolo, si sono osservate concentrazioni significative di paracetamolo (circa 1,5 µg/ml) nel liquido cerebrospinale a partire dal 20° minuto successivo all'infusione.

Biotrasformazione:

Il paracetamolo viene metabolizzato prevalentemente a livello epatico seguendo due vie metaboliche epatiche principali: la coniugazione con acido glucuronico e coniugazione con acido solforico. La seconda via si satura rapidamente a dosi che superano quelle terapeutiche. Una piccola frazione (meno del 4%) è metabolizzata dal citocromo P450 in un intermedio reattivo (N-acetil benzochinonimina) che, in normali condizioni d'uso, viene rapidamente detossificato dal glutathione ridotto ed eliminato nelle urine dopo coniugazione con cisteina e acido mercapturico. Tuttavia, nei sovradosaggi massiccio, la quantità di questo metabolita tossico è aumentata.

Eliminazione:

I metaboliti del paracetamolo vengono escreti prevalentemente nelle urine. Il 90% della dose somministrata viene escretata entro 24 ore, prevalentemente come glucuronide (60-80%) e solfato-coniugata (20-30%). Meno del 5% viene eliminato immodificato. L'emivita plasmatica è di 2,7 ore e la clearance corporea totale di 18 l/ora.

Particolari gruppi di pazienti:

Insufficienza renale:

Nei casi di grave compromissione renale (clearance della creatinina tra 10 e 30 ml/min) l'eliminazione del paracetamolo è leggermente ritardata e l'emivita di eliminazione varia da 2 a 5,3 ore. Per il glucuronide-coniugato e il solfato-coniugato, la velocità di eliminazione è 3 volte più lenta nei soggetti con grave compromissione renale rispetto ai soggetti sani. Pertanto quando si somministra paracetamolo a pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina \leq 30 ml/min), l'intervallo minimo tra ogni somministrazione deve essere aumentato fino a 6 ore (vedere paragrafo 4.2).

Soggetti anziani:

Sebbene sia segnalato un incremento dell'emivita terminale nei soggetti anziani, la loro capacità di coniugazione è conservata e non sono necessari aggiustamenti posologici in questa popolazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono disponibili studi convenzionali che utilizzino gli standard attualmente accettati per la valutazione della tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo oltre le informazioni incluse in altri paragrafi di questo RCP.

Gli studi sulla tolleranza locale del paracetamolo in ratti e conigli hanno mostrato buona tollerabilità. E' stata verificata assenza di ipersensibilità da contatto ritardata nelle cavie

6 - INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli Eccipienti

- Glucosio monoidrato
- Sodio citrato biidrato
- Sodio acetato triidrato
- Acido acetico
- Acido cloridrico
- Sodio idrossido
- Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura garantisca contro il rischio di contaminazione microbica, il farmaco deve essere usato immediatamente. In caso di uso non immediato, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore.

Anche la soluzione diluita con cloruro di sodio allo 0,9% o con glucosio al 5% deve essere usata immediatamente.

6.4 - Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non refrigerare o congelare.

Conservare la sacca da 100 ml nel confezionamento esterno di alluminio.

6.5 - Natura e contenuto della confezione

- 100 ml in flacone di vetro chiaro con tappo in elastomero e chiusura in alluminio.
Confezione da 1 flacone.
Confezione da 20 flaconi.
Confezione da 30 flaconi.
- 100 ml in flacone di PP con tappo in elastomero e chiusura in alluminio.
Confezione da 1 flacone.
Confezione da 20 flaconi.
Confezione da 30 flaconi.
- 100 ml in sacca PVC Free.
Confezione da 20 sacche.

6.6 - Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima dell'uso, il prodotto deve essere controllato visivamente per la presenza di particelle e per un'alterazione del colore. Non riutilizzare. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata. La soluzione diluita deve essere ispezionata visivamente e non deve essere utilizzata in presenza di opalescenza, particelle visibili o precipitati.

7 – TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

S.A.L.F. S.p.A. Laboratorio Farmacologico
Via Marconi, 2 – 24069 Cenate Sotto (BG)

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

AIC 041495019 – “10 mg/ml soluzione per infusione” 1 flacone in vetro da 100 ml
AIC 041495060 – “10 mg/ml soluzione per infusione” 30 flaconi in vetro da 100 ml
AIC 041495096 – “10 mg/ml soluzione per infusione” 20 flaconi in vetro da 100 ml
AIC 041495033 – “10 mg/ml soluzione per infusione” 1 flacone pp da 100 ml
AIC 041495072 – “10 mg/ml soluzione per infusione” 30 flaconi in pp da 100 ml
AIC 041495084 – “10 mg/ml soluzione per infusione” 20 flaconi in pp da 100 ml
AIC 041495058 – “10 mg/ml soluzione per infusione” 20 sacche pvc free da 100 ml

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

19 Aprile 2013

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO