

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KEYFEN 1 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di anastrozolo.

Eccipienti: ogni compressa contiene 65 mg di lattosio monoidrato.
Per l'elenco completo degli eccipienti vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa bianca, rotonda, rivestita con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del carcinoma della mammella in fase avanzata in donne in postmenopausa.

L'efficacia di anastrozolo non è stata dimostrata nelle pazienti con recettori per gli estrogeni negativi a meno che non avessero precedentemente avuto una risposta clinica positiva a tamoxifene.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti compresi gli anziani:

Una compressa rivestita con film (1 mg) da assumere per via orale una volta al giorno.

Bambini: l'uso nei bambini non è raccomandato.

Pazienti con compromissione renale: non sono raccomandati aggiustamenti della dose nelle pazienti con compromissione renale lieve o moderata.

Pazienti con compromissione epatica: non sono raccomandati aggiustamenti della dose nelle pazienti con malattia epatica lieve.

4.3 Controindicazioni

L'anastrozolo è controindicato in:

- donne in premenopausa;
- donne in gravidanza e durante l'allattamento;
- pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina <20 ml/min);
- pazienti con malattie epatiche moderate o gravi;
- pazienti con ipersensibilità nota all'anastrozolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti riportati nel paragrafo 6.1.

Le terapie a base di estrogeni non devono essere somministrate in concomitanza con anastrozolo poiché ne contrasterebbero l'azione farmacologica.

Terapia concomitante con tamoxifene (vedere il paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di anastrozolo non è raccomandato nei bambini poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questo gruppo di pazienti.

La comparsa della menopausa deve essere accertata biochimicamente se lo stato ormonale della paziente non può essere accertato con metodi clinici.

Non ci sono dati che supportino la sicurezza d'impiego di anastrozolo nelle pazienti con compromissione epatica moderata o grave e nelle pazienti affette da grave compromissione della funzione renale (con clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min).

Le donne con osteoporosi o ad alto rischio di osteoporosi devono essere sottoposte alla valutazione della densità minerale ossea mediante densitometria ossea quale ad esempio la DEXA, all'inizio del trattamento e successivamente ad intervalli regolari. Il trattamento o la profilassi per l'osteoporosi devono essere iniziati in modo appropriato e monitorati attentamente.

Non ci sono dati disponibili per l'uso di anastrozolo con gli analoghi dell'LHRH; pertanto, questa combinazione deve essere limitata agli studi clinici.

Poiché l'anastrozolo abbassa i livelli in circolo di estrogeno, può causare una riduzione della densità minerale ossea. Al momento non sono disponibili dati adeguati che mostrino l'effetto dei bifosfonati sulla diminuzione di densità minerale ossea causata dall'anastrozolo o la loro utilità come misura profilattica.

Le terapie a base di estrogeni non devono essere somministrate in concomitanza a KEYFEN poiché ne contrasterebbero l'azione farmacologica.

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari disturbi ereditari come l'intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio, non devono prendere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'anastrozolo inibisce *in vitro* il citocromo P450 1A2, 2C8/9 e 3A4, ma uno studio di interazione clinica con il warfarin ha mostrato che l'anastrozolo, alla dose di 1 mg, non inibisce significativamente il metabolismo di sostanze che sono metabolizzate dal citocromo P450.

Non sono state identificate interazioni clinicamente significative tra anastrozolo e bifosfonati.

Il tamoxifene non deve essere somministrato in concomitanza con anastrozolo in quanto può diminuirne l'azione farmacologica (vedere il paragrafo 4.3).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'anastrozolo è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (vedere il paragrafo 4.3).

Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di anastrozolo in donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere il paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per la donna non è noto. L'anastrozolo è controindicato nelle donne in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'anastrozolo venga escreto nel latte umano. L'anastrozolo è controindicato nelle donne in allattamento.

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

È improbabile che anastrozolo influisca sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Tuttavia, poiché con l'uso di anastrozolo sono stati riportati casi di astenia e sonnolenza, deve essere prestata attenzione nel guidare veicoli o nell'usare macchinari se tali sintomi persistono.

4.8 Effetti indesiderati

Molto comuni (≥ 10%)	<i>Patologie vascolari</i>	Vampate di calore, principalmente di natura lieve o moderata
Comuni (≥ 1% e <10%)	<i>Patologie sistemiche</i>	Astenia, principalmente di natura lieve o moderata
	<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo e dell'osso</i>	Dolore/rigidità articolari, principalmente di natura lieve o moderata
	<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Secchezza vaginale, principalmente di natura lieve o moderata
	<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Assottigliamento dei capelli, principalmente di natura lieve o moderata Eruzione cutanea, principalmente di natura lieve o moderata

	<i>Patologie gastrointestinali</i>	Nausea e diarrea, principalmente di natura lieve o moderata
	<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea, principalmente di natura lieve o moderata Sindrome del tunnel carpale
	<i>Patologie epatobiliari</i>	Aumenti della fosfatasi alcalina, alanina aminotransferasi e aspartato aminotransferasi
Non comuni (≥ 0,1% e <1%)	<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	* Sanguinamento vaginale, principalmente di natura lieve o moderata
	<i>Alterazioni del metabolismo e della nutrizione</i>	Anoressia, principalmente di natura lieve o moderata Ipercolesterolemia, principalmente di natura lieve o moderata
	<i>Patologie gastrointestinali</i>	Vomito, principalmente di natura lieve o moderata
	<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Sonnolenza, principalmente di natura lieve o moderata
	<i>Patologie epatobiliari</i>	Aumenti delle gamma GT e della bilirubina Epatite
Molto rari (<0,01%)	<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Eritema multiforme, Sindrome di Stevens-Johnson, Reazioni allergiche incluso angioedema, orticaria e anafilassi

* Sanguinamento vaginale è stato riportato non comunemente soprattutto in pazienti con carcinoma della mammella in fase avanzata durante le prime settimane dopo aver cambiato la terapia ormonale in atto con il trattamento con anastrozolo. Se il sanguinamento persiste, devono essere prese in considerazione ulteriori valutazioni.

Poiché l'anastrozolo abbassa i livelli in circolo di estrogeno, può causare una riduzione della densità minerale ossea, ponendo alcune pazienti a un più elevato rischio di fratture (vedere il paragrafo 4.4).

A causa delle azioni farmacologiche dell'anastrozolo, possono comparire vampate di calore, secchezza vaginale e assottigliamento dei capelli. Durante l'uso di anastrozolo possono comparire disturbi gastrointestinali (anoressia, nausea, vomito e diarrea), astenia, rigidità/dolore articolari, sonnolenza, cefalea e lievi eruzioni cutanee, incluse rare forme di disturbi delle mucose e del derma, come eritema multiforme e sindrome di Stevens-Johnson.

La seguente tabella presenta la frequenza degli effetti indesiderati pre-definiti nello studio ATAC, indipendentemente dalla causalità, riportati in pazienti che ricevevano la terapia durante lo studio e fino a 14 giorni dopo l'interruzione della terapia.

Effetti indesiderati	Anastrozolo (n=3092)	Tamoxifene (n=3094)
Vampate di calore	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Rigidità/dolore articolare	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Disturbi dell'umore	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Affaticamento/astenia	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Nausea e vomito	393 (12,7%)	384 (12,4%)

dell'androstenedione in estrone mediante l'enzima aromatasi presente nei tessuti periferici. L'estrone viene poi successivamente convertito in estradiolo.

È stato dimostrato che la riduzione dei livelli di estradiolo in circolo determina un effetto benefico nelle donne affette da carcinoma della mammella.

Nelle donne in post-menopausa, anastrozolo alla dose giornaliera di 1 mg ha determinato una soppressione dei livelli di estradiolo superiore all'80%.

L'anastrozolo non possiede attività progestinica, androgenica o estrogenica.

Dosi giornaliere regolari di anastrozolo fino a 10 mg non hanno dimostrato alcun effetto sulla secrezione di cortisolo o di aldosterone, misurati prima o dopo test standard di stimolazione con ACTH. Pertanto non è necessaria la somministrazione aggiuntiva di corticoidi.

In un ampio studio di fase III condotto in 9.366 donne in post-menopausa con carcinoma della mammella allo stadio precoce, il trattamento adiuvante con anastrozolo continuato per 5 anni dopo intervento chirurgico ha dimostrato superiorità statistica rispetto a tamoxifene in relazione al tempo di sopravvivenza libero da malattia. Questo vantaggio a favore dell'anastrozolo rispetto al tamoxifene è stato più pronunciato in pazienti con tumori con recettori ormonali positivi.

L'anastrozolo è stato significativamente superiore al tamoxifene nel tempo alla recidiva. La differenza è stata di dimensione ancora maggiore di quella osservata nella sopravvivenza libera da malattia sia nella popolazione "intention to treat" (ITT) sia nella popolazione con recettori ormonali positivi. L'anastrozolo è stato significativamente superiore al tamoxifene in termini di tempo alla recidiva a distanza. Si è potuto individuare un trend numerico a favore dell'anastrozolo anche per il tempo di sopravvivenza libero da malattia a distanza.

L'incidenza del cancro alla mammella controlaterale è risultata significativamente ridotta per l'anastrozolo rispetto al tamoxifene.

Dopo 5 anni di terapia, l'anastrozolo è efficace almeno quanto il tamoxifene in termini di sopravvivenza globale. Tuttavia, a causa della bassa frequenza di decessi, è necessario un ulteriore follow-up per definire con maggior precisione la sopravvivenza a lungo termine con l'anastrozolo rispetto al tamoxifene. Con un follow-up di 68 mesi di mediana, le pazienti dello studio ATAC non sono state seguite per un tempo sufficiente dopo i 5 anni di trattamento, per consentire un confronto degli effetti a lungo termine post-trattamento dell'anastrozolo rispetto al tamoxifene.

Sommario degli endpoints ATAC: analisi al completamento dei 5 anni di trattamento				
Endpoints di efficacia	Numero degli eventi (frequenza)			
	Popolazione "Intention to treat"		Recettori ormonali positivi	
	Anastrozolo (n=3125)	Tamoxifene (n=3116)	Anastrozolo (n=2618)	Tamoxifene (n=2598)
Sopravvivenza libera da malattia ^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Rapporto di rischio	0,87		0,83	
Intervallo di confidenza bilaterale al 95%	0,78 – 0,97		0,73 – 0,94	
Livello di significatività (p-value)	0,0127		0,0049	
Sopravvivenza libera da malattia a distanza ^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Rapporto di rischio	0,94		0,93	
Intervallo di confidenza bilaterale al 95%	0,83 – 1,06		0,80 – 1,07	
Livello di significatività (p-value)	0,2850		0,2838	
Tempo alla recidiva ^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Rapporto di rischio	0,79		0,74	
Intervallo di confidenza bilaterale al 95%	0,70 – 0,90		0,64 – 0,87	

Sommario degli endpoints ATAC: analisi al completamento dei 5 anni di trattamento				
Endpoints di efficacia	Numero degli eventi (frequenza)			
	Popolazione “Intention to treat”		Recettori ormonali positivi	
Livello di significatività (p-value)	0,0005		0,0002	
Tempo alla recidiva a distanza^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Rapporto di rischio	0,86		0,84	
Intervallo di confidenza bilaterale al 95%	0,74 – 0,99		0,70 – 1,00	
Livello di significatività (p-value)	0,0427		0,0559	
Cancro alla mammella controlaterale	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Odds ratio	0,59		0,47	
Intervallo di confidenza bilaterale al 95%	0,39 – 0,89		0,30 – 0,76	
Livello di significatività (p-value)	0,0131		0,0018	
Sopravvivenza globale	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Rapporto di rischio	0,97		0,97	
Intervallo di confidenza bilaterale al 95%	0,85 – 1,12		0,83 – 1,14	
Livello di significatività (p-value)	0,7142		0,7339	

- “Sopravvivenza libera da malattia” include tutti gli eventi di recidiva ed è definito come la prima comparsa di recidiva loco-regionale, nuovo cancro della mammella controlaterale, recidiva a distanza o decesso (per qualunque motivo).
- “Sopravvivenza a distanza libera da malattia” è definita come prima comparsa di recidiva a distanza o decesso (per qualunque motivo).
- “Tempo alla recidiva” è definito come la prima comparsa di recidiva loco-regionale, nuovo carcinoma della mammella controlaterale, recidiva a distanza o decesso per carcinoma della mammella.
- “Tempo alla recidiva a distanza” è definito come prima comparsa di recidiva a distanza o decesso per carcinoma della mammella.
- Numero (%) di pazienti decedute.

Come per tutte le decisioni di trattamento, le donne con cancro della mammella e il loro medico devono valutare i relativi rischi e i benefici del trattamento.

Quando anastrozolo e tamoxifene sono stati co-somministrati, l'efficacia e la sicurezza sono risultate simili a quelle osservate con tamoxifene da solo, indipendentemente dallo stato del recettore ormonale. L'esatto meccanismo di questo effetto non è ancora chiaro. Non si ritiene che sia dovuto a una riduzione del grado di soppressione dell'estradiolo da parte di anastrozolo.

Trattamento adiuvante del cancro alla mammella in fase precoce per le pazienti già in trattamento adiuvante con tamoxifene

In uno studio di fase III (ABC SG 8) condotto su 2579 donne in post-menopausa affette da carcinoma alla mammella in fase precoce con recettori ormonali positivi, sottoposte a chirurgia con o senza radioterapia, ma non a chemioterapia, il passaggio ad anastrozolo dopo 2 anni di trattamento adiuvante con tamoxifene ha comportato una sopravvivenza libera da malattia statisticamente superiore rispetto alla continuazione del trattamento con tamoxifene, dopo un follow-up mediano di 24 mesi.

Tempo alla recidiva in qualsiasi sede, tempo alla recidiva in sede locale o distante e tempo alla recidiva a distanza hanno confermato un vantaggio statistico per anastrozolo, sovrapponibile ai risultati della sopravvivenza libera da malattia.

L'incidenza del cancro alla mammella controlaterale è stata molto bassa nei due gruppi di trattamento con un vantaggio numerico per anastrozolo. La sopravvivenza globale è stata simile nei due gruppi di trattamento.

Endpoint dello studio ABCSG 8 e sommario dei risultati		
Endpoints di efficacia	Numero di eventi (frequenza)	
	anastrozolo (n=1297)	tamoxifene (n=1282)
Sopravvivenza libera da malattia	65 (5.0)	93 (7.3)
Rapporto di rischio	0.67	
Intervallo di confidenza bilaterale al 95%	da 0.49 a 0.92	
Valore di p	0.014	
Tempo alla recidiva in qualsiasi sede	36 (2.8)	66 (5.1)
Rapporto di rischio	0.53	
Intervallo di confidenza bilaterale al 95%	da 0.35 a 0.79	
Valore di p	0.002	
Tempo alla recidiva locale o a distanza	29 (2.2)	51 (4.0)
Rapporto di rischio	0.55	
Intervallo di confidenza bilaterale al 95%	da 0.35 a 0.87	
Valore di p	0.011	
Tempo alla recidiva a distanza	22 (1.7)	41 (3.2)
Rapporto di rischio	0.52	
Intervallo di confidenza bilaterale al 95%	da 0.31 a 0.88	
Valore di p	0.015	
Nuovo carcinoma alla mammella controlaterale	7 (0.5)	15 (1.2)
Rapporto dei casi favorevoli sui casi sfavorevoli	0.46	
Intervallo di confidenza bilaterale al 95%	da 0.19 a 1.13	
Valore di p	0.090	
Sopravvivenza globale	43 (3.3)	45 (3.5)
Rapporto di rischio	0.96	
Intervallo di confidenza bilaterale al 95%	da 0.63 a 1.46	
Valore di p	0.840	

Due ulteriori studi simili con anastrozolo (GABG/ARNO 95 e ITA), come pure un'analisi combinata degli studi ABCSG 8 e GABG/ARNO 95 hanno supportato questi risultati.

Il profilo di sicurezza dell'anastrozolo ottenuto in questi 3 studi è coerente con il profilo di sicurezza noto stabilito in donne in postmenopausa con carcinoma della mammella in stadio precoce e recettori ormonali positivi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'assorbimento di anastrozolo, principio attivo di KEYFEN, è rapido. Le concentrazioni plasmatiche massime si ottengono generalmente entro due ore dalla somministrazione a digiuno.

Anastrozolo è eliminato lentamente con un'emivita plasmatica di 40-50 ore.

Il cibo diminuisce lievemente la velocità ma non l'entità dell'assorbimento. Si ritiene che tale lieve variazione della velocità di assorbimento non determini un effetto clinicamente significativo sulle

concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario durante la somministrazione una volta al giorno di KEYFEN compresse.

Circa il 90-95% delle concentrazioni plasmatiche di anastrozolo allo stato stazionario sono ottenute dopo 7 giorni.

Non c'è evidenza di tempo o dose dipendenza dei parametri farmacocinetici di anastrozolo.

La farmacocinetica dell'anastrozolo è indipendente dall'età nelle donne in post-menopausa.

La farmacocinetica non è stata studiata nei bambini.

Anastrozolo si lega alle proteine plasmatiche per il 40%.

Anastrozolo è ampiamente metabolizzato nelle donne in post-menopausa: meno del 10% della dose è escreta in forma immodificata nelle urine entro 72 ore dall'assunzione. Il metabolismo di anastrozolo si verifica mediante N-dealchilazione, idrossilazione e glucuronidazione. I metaboliti vengono escreti principalmente tramite le urine.

Il triazolo, il principale metabolita di anastrozolo presente nel plasma, non inibisce l'enzima aromatasi.

Nei volontari affetti da cirrosi epatica stabile o da compromissione renale la clearance plasmatica dopo una dose orale di anastrozolo è rimasta nell'intervallo osservato nei volontari sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

In studi di tossicità acuta nei roditori, la dose mediana letale dell'anastrozolo è stata maggiore di 100 mg/kg/die per via orale e maggiore di 50 mg/kg/die per via intraperitoneale. In uno studio di tossicità orale acuta nel cane, la dose letale mediana è stata maggiore di 45 mg/kg/die.

Tossicità cronica

Studi di tossicità a dosi multiple sono stati condotti su ratti e cani. Non sono stati stabiliti livelli dell'anastrozolo senza effetti in studi di tossicità, ma quegli effetti che sono stati osservati a basse dosi (1 mg/kg/die) e con dosi medie (cani 3 mg/kg/die, ratti 5 mg/kg/die) erano correlati alle proprietà farmacologiche o di induzione enzimatica dell'anastrozolo e non erano accompagnati da significativi cambiamenti tossici o degenerativi.

Mutagenesi

Studi di tossicologia genetica con l'anastrozolo mostrano che non è mutageno o clastogeno.

Tossicologia riproduttiva

La somministrazione orale di anastrozolo a femmine di ratto ha prodotto un'elevata incidenza di infertilità alla dose di 1 mg/kg/die e ha aumentato la perdita di pre-impianti alla dose di 0,02 mg/kg/die. Questi effetti sono comparsi a dosi clinicamente rilevanti e non possono essere esclusi nell'uomo. Tali effetti sono correlati alla farmacologia della sostanza e sono risultati completamente reversibili dopo un periodo di sospensione del composto di 5 settimane.

La somministrazione orale di anastrozolo a ratte e coniglie gravide non ha causato effetti teratogeni fino a dosi rispettivamente di 1,0 e 0,2 mg/kg/die. Gli effetti che sono stati osservati (ingrossamento della placenta nei ratti e insuccesso della gravidanza nei conigli) erano correlati alla farmacologia del prodotto.

La sopravvivenza dei nati da femmine di ratto trattati con anastrozolo a 0,02 mg/kg/die e oltre (dal giorno 17 della gravidanza al giorno 22 post-partum) è risultata compromessa. Questi effetti sono correlati agli effetti farmacologici del composto sul parto. Non vi sono stati effetti avversi sul comportamento o sulla performance riproduttiva della prima generazione della prole attribuibili al trattamento della madre con anastrozolo.

Carcinogenesi

Uno studio di carcinogenesi a 2 anni nel ratto ha evidenziato un aumento dell'incidenza di neoplasie epatiche e di polipi stromali uterini nelle femmine e di adenomi tiroidei nei maschi solo ad alte dosi (25 mg/kg/die). Questi cambiamenti sono comparsi a una dose che corrisponde a un'esposizione 100 volte superiore a quella che si verifica con le dosi terapeutiche nell'uomo e non sono considerate clinicamente rilevanti per il trattamento delle pazienti con anastrozolo.

Uno studio di carcinogenesi di due anni nel topo ha evidenziato induzione di tumori ovarici benigni e un'alterazione dell'incidenza di neoplasie linforeticolari (un minor numero di sarcomi istiocitici nelle femmine e un maggior numero di decessi dovuti a linfomi). Questi cambiamenti sono considerati essere specie-specifici dell'inibizione aromatasica nel topo e non sono considerati clinicamente rilevanti per il trattamento delle pazienti con anastrozolo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

lattosio monoidrato, amido di mais, povidone, cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato tipo A, silice colloidale anidra, magnesio stearato, talco.

Film di rivestimento:

ipromellosa, macrogol, titanio diossido (E171), talco.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

36 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters in PVC/Alluminio da 14 compresse
Confezione da 28 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fidia Farmaceutici S.p.A. – Via Ponte della Fabbrica 3/A – 35031 Abano Terme (PD)

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 039192012/M 1 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister PVC/Al –

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

24.01.11

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

19.03.11