

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Isosorbide Mononitrato Sandoz 20 mg compresse
Isosorbide Mononitrato Sandoz 40 mg compresse
Isosorbide Mononitrato Sandoz 60 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Isosorbide Mononitrato Sandoz 20 mg compresse
Una compressa contiene: 20 mg di isosorbide-5-mononitrato

Eccipiente con effetto noto:

Una compressa contiene 151,7 mg di lattosio

Isosorbide Mononitrato Sandoz 40 mg compresse

Una compressa contiene: 40 mg di isosorbide-5-mononitrato

Eccipiente con effetto noto:

Una compressa contiene 131,5 mg di lattosio, 0,2 mg di colorante giallo tramonto FCF (E 110) che contengono 0,01 mg di sodio.

Isosorbide Mononitrato Sandoz 60 mg compresse a rilascio prolungato

Una compressa contiene: 60 mg di isosorbide-5-mononitrato

Eccipiente con effetto noto:

Una compressa contiene 215 mg di lattosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse e compresse a rilascio prolungato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Terapia di mantenimento dell'insufficienza coronarica, prevenzione degli attacchi di angina pectoris. Trattamento post-infarto cardiaco e dell'insufficienza cronica del miocardio, anche in associazione a cardiotonici e diuretici. Per il suo profilo farmacologico, la sostanza non è idonea al controllo degli episodi stenocardici acuti.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Salvo diversa prescrizione medica, viene consigliata per terapie prolungate la seguente posologia:

Isosorbide Mononitrato Sandoz 20 mg compresse

1 compressa da 20 mg 3 volte al giorno. Grazie alla buona tollerabilità del medicinale la dose può essere aumentata senza alcun rischio a 2 compresse 3 volte al giorno.

Isosorbide Mononitrato Sandoz 40 mg compresse

1 compressa da 40 mg 2-3 volte al giorno.

In caso di particolare sensibilità dei pazienti è possibile evitare la comparsa di cefalea o di ipotensione arteriosa iniziando il trattamento con mezza compressa al mattino e alla sera.

Isosorbide Mononitrato Sandoz 60 mg compresse a rilascio prolungato

1 compressa a rilascio prolungato da 60 mg al giorno, assunta al mattino salvo diversa prescrizione medica. Il dosaggio può essere adattato dal medico curante al caso singolo. In caso di particolare sensibilità dei pazienti è possibile evitare la comparsa di cefalea o di ipotensione arteriosa iniziando il trattamento con una compressa da 20 mg o 40 mg e aumentando progressivamente la posologia.

Modo di somministrazione:

Le compresse non devono essere masticate e devono essere assunte con mezzo bicchiere di acqua (compresse da 20 e 40 mg dopo i pasti).

Per dividere la compressa, occorre porla su una superficie rigida con l'incisione mediana rivolta verso l'alto. Con una leggera pressione del pollice, la compressa si spezza in due parti uguali.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ai nitroderivati o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Infarto miocardico in fase acuta
- Insufficienza circolatoria acuta (shock, collasso circolatorio)
- Shock cardiogeno (a meno che sia mantenuta una sufficiente pressione telediastolica per mezzo di adeguati provvedimenti)

- Grave ipotensione arteriosa (pressione sistolica < 90 mmHg)
- Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

- Pericardite costrittiva
- Grave ipovolemia
- Tamponamento cardiaco
- Pazienti con ipertensione polmonare primaria

Gli inibitori della fosfodiesterasi (sildenafil, vardenafil, tadalafil) potenziano gli effetti ipotensivi dei nitrati e, pertanto, la loro co-somministrazione con nitrati organici è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

Riociguat stimola la guanilato ciclastasi solubile e, pertanto, la co-somministrazione con nitrati organici è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Isosorbide mononitrato Sandoz deve essere usato con particolare cautela e sotto controllo medico nelle seguenti condizioni:

- glaucoma
- anemia marcata
- ipertiroidismo
- trauma cranico
- emorragia cerebrale
- stenosi aortica o mitralica
- soggetti con predisposizione all'ipotensione ortostatica
- soggetti affetti da ipertensione endocranica, anche se un ulteriore aumento della pressione è stato osservato solo dopo l'assunzione di dosi intravenose di nitroglicerina
- pazienti con insufficienza renale

L'insorgenza dell'effetto di Isosorbide mononitrato Sandoz non è sufficientemente rapida per il trattamento di un attacco anginoso acuto.

Isosorbide mononitrato Sandoz dilatando i vasi endocranici, può provocare, nel periodo iniziale della terapia, cefalea che, in soggetti sensibili, può essere grave e persistente; talora può essere prevenuta somministrando dosi inferiori nei primi giorni di cura (vedere paragrafo 4.2).

Durante il trattamento con isosorbide mononitrato può verificarsi una ipossiemia temporanea, a causa della redistribuzione relativa del flusso sanguigno in aree alveolari ipoventilate. Questo può portare a ipossia miocardica, in particolare

in pazienti con
coronaropatie (vedere paragrafo 4.8).

Come per altri vasodilatatori Isosorbide mononitrato Sandoz può causare effetti paradossi in pazienti sensibili, questi effetti possono aumentare l'ischemia e anche portare all'estensione del danno miocardico e scompenso cardiaco congestizio avanzato.

Qualora insorgesse cianosi senza pneumopatia intercorrente dovrebbe essere misurato il livello di metaemoglobina (le metaemoglobinemie insorgono più frequentemente durante i trattamenti con dosi elevate).

Un incremento della dose e/o modifiche dell'intervallo tra le dosi possono portare ad una attenuazione o perdita di efficacia.

È possibile la comparsa di tolleranza (riduzione di efficacia) e di tolleranza crociata con altri nitroderivati (diminuzione dell'effetto in caso di terapia antecedente con un altro nitrato organico). Per ridurre o eliminare la tolleranza dovrebbe essere evitata una terapia prolungata ad alto dosaggio.

I pazienti sottoposti a terapia di mantenimento con Isosorbide mononitrato Sandoz devono essere informati che non devono usare prodotti contenenti inibitori della fosfodiesterasi utilizzati nel trattamento della disfunzione erettile (es. sildenafil, vardenafil, tadalafil).

La terapia con Isosorbide mononitrato Sandoz non deve essere interrotta per assumere prodotti contenenti inibitori della fosfodiesterasi perché questo può incrementare il rischio di comparsa di un attacco di angina pectoris (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'assunzione contemporanea di isosorbide mononitrato con calcio-antagonisti può

potenziare l'effetto ipotensivo (vedere paragrafo 4.5).

In studi clinici su pazienti con angina pectoris sono stati segnalati attacchi anginosi

provocati come "rebound" di effetti emodinamici. Sembra prudente, quindi, sospendere gradualmente la somministrazione del medicinale quando si deve terminare la terapia, specialmente nel caso di uso di dosi elevate.

L'assunzione contemporanea di alcool può aumentare gli effetti ipotensivi dei nitrati e ridurre i riflessi ad esempio nella guida o nel controllo di macchinari che richiedono

particolare attenzione.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Isosorbide mononitrato Sandoz 20 mg compresse contiene 151,7 mg di lattosio.

Isosorbide mononitrato Sandoz 40 mg compresse contiene 131,5 mg di lattosio.

Isosorbide mononitrato Sandoz 60 mg compresse a rilascio prolungato contiene 215 mg di lattosio.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Isosorbide mononitrato Sandoz 40 mg compresse contiene 0,2 mg di giallo tramonto FCF (E110) che può causare reazioni allergiche.

Isosorbide mononitrato Sandoz 40 mg compresse contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Può verificarsi un ridotto rilascio del principio attivo nei pazienti con diminuito tempo di transito gastrointestinale che usano una formulazione a rilascio prolungato di isosorbide mononitrato.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La contemporanea somministrazione di medicinali con proprietà ipotensive (es. betabloccanti, vasodilatatori, diuretici, calcio-antagonisti, ACE-inibitori), di neurolettici e antidepressivi triciclici può potenziare l'effetto ipotensivo di isosorbide mononitrato.

La co-somministrazione di inibitori della fosfodiesterasi (es. sildenafil, vardenafil e tadalafil) utilizzati nel trattamento della disfunzione erettile potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati organici (vedere paragrafo 4.3). Questo può portare a complicanze cardiovascolari con pericolo di vita; pertanto in pazienti in terapia con Isosorbide mononitrato Sandoz l'uso degli inibitori della fosfodiesterasi (es. sildenafil, vardenafil, tadalafil) è controindicato.

L'uso concomitante di isosorbide mononitrato con Riociguat, uno stimolatore della guanilato ciclasi solubile, è controindicato in quanto può causare ipotensione.

Alcune segnalazioni suggeriscono che la concomitante somministrazione di Isosorbide mononitrato Sandoz può aumentare i livelli ematici di diidroergotamina e il suo effetto.

Isosorbide mononitrato può agire come antagonista fisiologico di norepinefrina, acetilcolina, istamina, ecc.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi sulla riproduzione, condotti su ratti e conigli con dosi fino a tossicità materna, non hanno rivelato alcuna evidenza di danno per il feto a causa di isosorbide mononitrato.

Tuttavia, non ci sono adeguati e ben controllati studi nelle donne durante la gravidanza.

Poiché gli studi sugli animali non sono sempre predittivi della risposta nell'uomo,

Isosorbide mononitrato Sandoz può essere usato in gravidanza solo se strettamente necessario e dietro prescrizione e continua supervisione medica.

Allattamento

Le evidenze disponibili sono inadeguate o non conclusive nel determinare il rischio per il neonato quando Isosorbide mononitrato Sandoz è utilizzato durante l'allattamento. Ci sono dati che dimostrano che i nitrati sono escreti nel latte materno e possono causare

metaemoglobinemia nei neonati. L'entità dell'escrezione di isosorbide mononitrato e dei suoi metaboliti nel latte umano non è stata determinata. Pertanto, va esercitata particolare cautela se Isosorbide mononitrato Sandoz viene somministrato a donne che allattano.

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

Isosorbide mononitrato Sandoz può alterare le capacità di reazione e ridurre i riflessi nel guidare veicoli e usare macchinari. Questo effetto può essere potenziato dal consumo di alcool.

4.8. Effetti indesiderati

La maggior parte delle reazioni avverse sono ascrivibili all'attività farmacodinamica e sono dose dipendenti. È possibile la comparsa di cefalea all'inizio del trattamento, che solitamente scompare con la prosecuzione della terapia. All'inizio della terapia o con l'aumento della dose si possono osservare comunemente (1-10% dei

pazienti) ipotensione e/o sensazione di testa vuota in posizione eretta. Questi sintomi possono essere associate a senso di instabilità, sonnolenza, tachicardia riflessa e senso di debolezza e scompaiono generalmente durante la prosecuzione della terapia.

La frequenza degli effetti indesiderati è definita utilizzando la seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Molto raro ($< 1/10.000$), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Comune: capogiro (incluso capogiro posturale), sonnolenza

Patologie cardiache

Comune: tachicardia (riflessa)

Non comune: peggioramento dell'angina pectoris

Patologie vascolari

Comune: ipotensione ortostatica

Non comune: collasso circolatorio (talvolta accompagnato da bradiaritmia e sincope), rossore

Non nota: ipotensione

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea

Non comune: vomito, diarrea

Molto raro: pirosi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: dermatite allergica

Non nota: dermatite esfoliativa, angioedema

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Molto raro: mialgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: astenia

Non nota: sviluppo di tolleranza e di tolleranza crociata ad altri nitrati

Durante il trattamento con Isosorbide mononitrato Sandoz può verificarsi una ipossiemia temporanea, a causa della redistribuzione relativa del flusso sanguigno in aree alveolari ipoventilate. Questo

può portare ad ipossia miocardica, in particolare in pazienti con coronaropatia. Con i nitrati organici sono state riportate risposte ipotensive gravi, che includono nausea, vomito, agitazione, pallore e sudorazione eccessiva.

Isosorbide mononitrato Sandoz 20mg e 40mg compresse

Manifestazioni quali rossore e cefalea, possono essere eliminate o ridotte iniziando il trattamento con mezza compressa da 20 mg al mattino e alla sera.

Isosorbide mononitrato Sandoz 60 mg compresse a rilascio prolungato

Manifestazioni quali rossore e cefalea, possono essere eliminate o ridotte iniziando il trattamento con una compressa da 20 mg o 40 mg.

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

Sintomi:

- Caduta pressoria ≤ 90 mmHg
- Pallore
- Sudorazione
- Pulsazioni deboli
- Tachicardia
- Vertigine posturale
- Cefalea
- Astenia
- Vertigine
- Nausea
- Vomito
- Diarrea
- Sonnolenza
- Vampate

È stata segnalata metaemoglobinemia in pazienti in trattamento con altri nitrati organici. Durante la biotrasformazione di isosorbide mononitrato si

liberano ioni nitrito che possono causare metaemoglobinemia e cianosi con conseguente tachipnea, ansia, perdita di coscienza e arresto cardiaco. Non si può escludere che un'overdose di isosorbide mononitrato possa causare questa reazione avversa.

Con dosaggi molto elevati la pressione intracranica può essere aumentata. Questo può comportare sintomi di natura cerebrale.

Procedura ordinaria:

- Interruzione dell'assunzione del medicinale
- Procedure ordinarie in caso di ipotensione nitro-derivata
- Il paziente deve essere posto in posizione orizzontale con la testa abbassata e le gambe sollevate
- Somministrazione di ossigeno
- Aumento del volume plasmatico (liquidi endovena)
- Trattamenti specifici anti-shock (ricovero del paziente in terapia intensiva)

Procedura speciale:

- Fare in modo di aumentare la pressione arteriosa se essa è molto bassa
- Agenti vasopressori devono essere utilizzati solo in quei pazienti che non rispondono ad un'adeguata reintegrazione dei liquidi
- Trattamento della metaemoglobinemia: a partire da un livello di 0,8 g/100 ml di metaemoglobinemia, il trattamento consisterà in una somministrazione intravenosa all'1% di blu di metilene (1-2 mg/Kg). In casi meno gravi, la dose di 50 mg/Kg dovrebbe essere somministrata per via orale. Si raccomanda un trattamento in un centro specializzato.
- Procedure di rianimazione

In caso di segni di arresto respiratorio e circolatorio iniziare immediatamente le procedure di rianimazione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Nitrato organico ad azione vasodilatatrice indicato nelle affezioni cardiache, codice ATC: C01DA14.

L'isosorbide-5-mononitrato, metabolita attivo dell'isosorbide dinitrato,

ha un'azione vasodilatatrice, per effetto miorilassante sulla muscolatura liscia delle pareti venose ed arteriose del circolo sistemico e sulle arterie coronariche. Da un punto di vista farmacodinamico l'isosorbide-5-mononitrato, come anche la sostanza madre isosorbide dinitrato, possiede un'azione rilassante diretta sulla muscolatura liscia vasale. Mediante un'azione diretta sulla parete venosa periferica si ha una vasodilatazione venosa, con un sequestro di sangue (pooling) come avviene per un salasso. Indirettamente risulta migliorata anche l'attività cardiaca: diminuito riempimento ventricolare telediastolico e quindi caduta della pressione ventricolare telediastolica, con conseguente migliorata funzione della pompa e ridotto consumo di ossigeno. Inoltre le anastomosi coronariche hanno un miglior grado di riempimento durante la fase diastolica e vi è una migliore redistribuzione del flusso a livello subendocardico, la sede più sensibile dell'episodio ischemico. All'azione principale sulla capacità venosa (riduzione del ritorno venoso e quindi del "preload" miocardico) si aggiunge un'azione sulla parte arteriosa della circolazione che, nell'insieme, viene definita come caduta di "post-carico" (after-load).

Ambedue i meccanismi sono responsabili dell'effetto antianginoso dell'isosorbide-5-mononitrato ed anche degli effetti favorevoli nell'insufficienza cardiaca. La dilatazione coronarica riguarda in prevalenza i grossi rami delle coronarie, per cui non si arriva ad alcun "steal effect" ma anzi ad una redistribuzione favorevole della irrorazione del miocardio, con preferenza per le zone ischemiche.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'isosorbide-5-mononitrato viene rapidamente e completamente assorbito dal tratto gastrointestinale dopo somministrazione orale senza presentare, a differenza dell'isosorbide-dinitrato, alcun effetto di "first pass" epatico. La biodisponibilità per via orale è pari al 100%, come risulta dai livelli ematici, che presentano valori sovrapponibili dopo somministrazione orale ed endovenosa. Il volume di distribuzione è paragonabile a quello dell'acqua corporea.

L'isosorbide-5-mononitrato viene eliminato principalmente nelle urine come glicuronato.

Per le compresse da 20 e 40 mg il tempo di emivita, di circa 5 ore, è circa 8 volte superiore a quello dell'isosorbide-dinitrato. Si tratta quindi di un nitrato a lunga durata d'azione.

La somministrazione di compresse a rilascio prolungato da 60 mg porta ad una controllata liberazione della sostanza attiva indipendentemente dal pH con una riduzione dei picchi dei livelli plasmatici. Paragonando questa formulazione alle compresse normali, la fase di assorbimento e la durata dell'attività sono più prolungate.

5.3. Dati preclinici sulla sicurezza

Tossicità acuta

DL50 (ratto): i.v. 2044 mg/kg; os 1965 mg/kg.

DL50 (topo): i.v. 2479 mg/kg; os 2581 mg/kg.

Tossicità subacuta

Cane "beagle" per os (14 giorni): 50, 150, 450 mg/kg.

Ai due primi dosaggi nessun fenomeno tossico. Solo al dosaggio superiore si sono notati segni di tossicità: atassia, collasso, inibizione attività motoria, tachicardia.

Tossicità cronica

Cane "beagle" per os (52 settimane): 30, 90, 270, 405 mg/kg.

Con il dosaggio più basso non si sono osservati fenomeni di intolleranza. La minima dose tossica è valutabile intorno ai 90 mg/kg.

Ratto per os (78 settimane): 30, 90, 270, 405 mg/kg.

Solo con la dose di 405 mg/Kg si sono evidenziati sintomi non severi di tossicità a partire dalla 27a settimana. La minima dose tossica è valutabile intorno ai 405 mg/Kg.

Teratogenesi e tossicità fetale

Ratto per os dal 6° al 15° giorno di gravidanza: 90, 270, 540 mg/kg.

Minima dose tossica per il feto: oltre i 540 mg/kg.

Minima dose tossica per la madre: sotto i 540 mg/kg.

Coniglio per os dal 6° al 18° giorno di gravidanza: 270, 810, 2430 mg/kg.

Risultati riferiti alle madri: al dosaggio basso nessuna alterazione; al dosaggio intermedio diminuzione del peso corporeo; il dosaggio più alto cade nel range di letalità.

Risultati riferiti ai feti: a 270 e 810 mg/kg non si è notata alcuna influenza sullo sviluppo prenatale.

Un feto è morto al dosaggio più basso, 4 a 810 mg/kg per morte spontanea, 3 morti nei controlli.

Tossicità peri e post natale

Ratto per os dal 16° giorno di gestazione al 21° giorno di lattazione: 90, 270, 540 mg/kg.

I dosaggi più bassi sono stati ben tollerati.

Al dosaggio più alto segni di tossicità benchè la durata della gravidanza sia risultata normale e i parti spontanei.

Influenza sulla fertilità e funzione riproduttiva

Ratto per os: 40, 120, 360 mg/kg.

La minima dose tossica per gli animali genitori, i loro feti e i giovani

animali va ricercata fra i 120 e i 360 mg/kg.

Mutagenesi

Test di Ames (in vitro) su salmonella typhimurium : non è stato osservato alcun effetto mutageno.

Test di aberrazione cromosomiale (in vivo) sul criceto cinese. Dosi utilizzate: 430,17 e 860,33 mg/kg : non è stato osservato alcun effetto mutageno.

Test di induzione "sister chromatid exchanges" (in vitro) sul criceto cinese. Dosi utilizzate: 430,17 e 860,33 mg/kg : non è stato osservato alcun effetto mutageno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Isosorbide Mononitrato Sandoz 20 mg compresse

Cellulosa microcristallina, lattosio, silice precipitata, amido di mais, talco, magnesio stearato.

Isosorbide Mononitrato Sandoz 40 mg compresse

Cellulosa microcristallina, lattosio, silice precipitata, amido di mais, talco, magnesio stearato, giallo tramonto FCF (E 110).

Isosorbide Mononitrato Sandoz 60 mg compresse a rilascio prolungato

Lattosio monoidrato, idrossipropilmetilcellulosa, amido di mais, gliceril-palmitostearato, magnesio stearato.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Isosorbide Mononitrato Sandoz 20 mg compresse

Blister in PVC/Alluminio contenente 50 compresse

Isosorbide Mononitrato Sandoz 40 mg compresse
Blister in PVC/Alluminio contenente 30 compresse

Isosorbide Mononitrato Sandoz 60 mg compresse a rilascio prolungato
Blister in PVC/Alluminio contenente 30 compresse a rilascio prolungato

6.6. Precauzioni particolari 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

Sandoz S.p.A. - Largo U. Boccioni, 1 - 21040 Origgio (VA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 033684010 - 20 mg compresse, 50 compresse
AIC n. 033684022 - 40 mg compresse, 30 compresse
AIC n. 033684034 - 60 mg compresse a rilascio prolungato, 30 compresse a rilascio prolungato

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 24 Luglio 2000
Rinnovo dell'autorizzazione: 24 Luglio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO