

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Flumazenil Mylan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 0,1 mg di flumazenil.

1 flaconcino con 5 ml contiene 0,5 mg di flumazenil.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Questo medicinale contiene 3,6 mg di sodio per ml (18 mg di sodio per flaconcino da 5 ml).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione.

Soluzione limpida, incolore e priva di particelle visibili.

Il pH della soluzione è 3,4-4,8.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Flumazenil Mylan è indicato per neutralizzare completamente o parzialmente gli effetti sedativi centrali delle benzodiazepine. Può quindi essere usato in anestesia e in terapia intensiva nelle seguenti situazioni:

In anestesia

- Interruzione degli effetti ipnosedativi in anestesia generale indotta e/o mantenuta con benzodiazepine nei pazienti ospedalizzati.
- Neutralizzazione della sedazione indotta da benzodiazepine nelle procedure diagnostiche e terapeutiche a breve termine nei pazienti ambulatoriali e ospedalizzati.
- Per la neutralizzazione della sedazione cosciente indotta da benzodiazepine in bambini di età superiore ad 1 anno.

PT-H-777-01-DC

In situazioni di terapia intensiva

- Per la neutralizzazione specifica degli effetti centrali delle benzodiazepine, al fine di ripristinare la respirazione spontanea.
- Per la diagnosi e il trattamento di intossicazioni o sovradosaggi esclusivamente o principalmente da benzodiazepine.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Flumazenil Mylan deve essere somministrato per via endovenosa da un anestesista o da un medico esperto. Flumazenil può essere somministrato come iniezione o infusione. (Per le indicazioni sulla diluizione del prodotto prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6).

Flumazenil Mylan può essere utilizzato in concomitanza con altre pratiche di rianimazione.

Questo medicinale è esclusivamente monouso. Deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso e può essere usato solo se la soluzione è limpida e praticamente priva di particelle.

Adulti:

Anestesia

La dose iniziale consigliata è di 0,2 mg somministrati per via endovenosa nell'arco di 15 secondi. Se non si ottiene il livello richiesto di coscienza entro 60 secondi, una ulteriore dose di 0,1 mg può essere iniettata e ripetuta ad intervalli di 60 secondi, fino a una dose massima di 1,0 mg. La dose abituale necessaria è compresa tra 0,3 e 0,6 mg, ma può variare a seconda delle caratteristiche del paziente e della benzodiazepina impiegata.

Terapia intensiva

La dose iniziale consigliata è di 0,2 mg somministrati per via endovenosa nell'arco di 15 secondi. Se non si ottiene il livello di coscienza richiesto entro 60 secondi, una ulteriore dose di 0,1 mg può essere iniettata e ripetuta ad intervalli di 60 secondi, fino a una dose totale di 2 mg.

Se ricompare sonnolenza, può essere utile una infusione endovenosa di 0,1–0,4 mg/h.

La velocità di infusione deve essere regolata individualmente per ottenere il livello di coscienza desiderato.

In assenza di un effetto evidente sullo stato di coscienza e sulla respirazione dopo la somministrazione di dosi ripetute, si deve ipotizzare una intossicazione non dovuta a benzodiazepine.

L'infusione deve essere interrotta ogni 6 ore per verificare se lo stato sedativo si ripresenta.

Al fine di evitare i sintomi di astinenza nei pazienti trattati a lungo con dosi elevate di benzodiazepine nell'unità di terapia intensiva, la dose di flumazenil deve essere determinata individualmente e l'iniezione deve essere somministrata lentamente (vedere paragrafo 4.4).

Anziani

In assenza di dati sull'uso del flumazenil nei pazienti anziani, deve essere considerato che tale popolazione è generalmente più suscettibile agli effetti dei medicinali e deve essere trattata con la dovuta cautela.

Bambini di età superiore ad 1 anno

Per neutralizzare la sedazione cosciente indotta dalle benzodiazepine nei bambini con più di 1 anno, la dose iniziale raccomandata è di 0,01 mg/kg (fino a 0,2 mg), somministrata per via endovenosa nell'arco di 15 secondi. Se, dopo ulteriori 45 secondi, non si ottiene il livello richiesto di coscienza, una iniezione supplementare di 0,01 mg/kg (fino a 0,2 mg) può essere somministrata e, se necessario, ripetuta ad intervalli di 60 secondi (fino ad un massimo di 4 volte) fino a una dose massima totale di 0,05 mg/kg o 1 mg, se inferiore. La dose deve essere regolata in base alla risposta del paziente. Non esistono dati sulla sicurezza e sull'efficacia di somministrazioni ripetute di flumazenil nei bambini in caso di risedazione.

Bambini di età inferiore a 1 anno

Non esistono dati sufficienti sull'uso di flumazenil in bambini con meno di 1 anno. Pertanto, flumazenil può essere somministrato in bambini con meno di 1 anno solo se i potenziali benefici per il paziente superano i possibili rischi.

Pazienti con compromissione renale o epatica

Non è necessario alcun aggiustamento posologico nei pazienti con compromissione renale. Tuttavia nei pazienti con una alterata funzione epatica, l'eliminazione di flumazenil può essere ritardata (vedere paragrafo 5.2) e quindi si raccomanda una attenta determinazione della dose.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Pazienti che assumono benzodiazepine per controllare una condizione potenzialmente pericolosa per la vita (es. controllo della pressione intracranica o dello stato epilettico).
- Nelle intossicazioni miste con benzodiazepine e antidepressivi triciclici e/o tetraciclici, la tossicità degli antidepressivi può essere mascherata dagli effetti protettivi delle benzodiazepine. In presenza di sintomi autonomici (anticolinergici), neurologici (anomalie motorie) o cardiovascolari di intossicazione grave da triciclici/tetraciclici, flumazenil non deve essere utilizzato per neutralizzare l'effetto delle benzodiazepine.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'eliminazione può essere ritardata in pazienti con compromissione epatica.

Il paziente deve essere monitorato per un periodo di tempo adeguato (ECG, polso, ossimetria, vigilanza ed altri segni vitali quali frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e pressione sanguigna).

Flumazenil neutralizza specificamente gli effetti delle benzodiazepine. Pertanto se il paziente non si sveglia, occorre considerare un'altra eziologia.

Se utilizzato in anestesologia dopo un intervento chirurgico, flumazenil non deve essere somministrato prima della totale scomparsa degli effetti dei miorilassanti periferici.

Poiché l'azione di flumazenil normalmente dura meno di quella delle benzodiazepine e può ricomparire una sedazione, il paziente deve essere tenuto sotto stretto controllo, preferibilmente nell'unità di terapia intensiva, finché l'effetto di flumazenil è presumibilmente terminato.

Nei pazienti ad alto rischio, occorre valutare i benefici della sedazione indotta dalle benzodiazepine rispetto agli svantaggi di un brusco risveglio. Nei pazienti (ad es. con problemi cardiaci) può essere preferibile mantenere un certo livello di sedazione rispetto ad uno stato di piena coscienza.

Nei pazienti in trattamento cronico con benzodiazepine deve essere evitata l'iniezione rapida di dosi elevate (più di 1 mg) di flumazenil in quanto può causare sintomi di astinenza.

Nei pazienti affetti da ansia preoperatoria o con anamnesi di ansia cronica o episodica, occorre regolare attentamente la dose di flumazenil.

Deve essere tenuto presente il dolore postoperatorio.

Nei pazienti sottoposti a trattamento prolungato con benzodiazepine a dosi elevate, i benefici derivanti dall'uso di flumazenil devono essere valutati rispetto al rischio dei sintomi di astinenza. Se malgrado l'accurato dosaggio si verificano sintomi di astinenza, è necessario somministrare una dose determinata individualmente di diazepam 5 mg o midazolam 5 mg mediante iniezione endovenosa lenta.

È necessaria particolare cautela quando flumazenil è usato in casi di sovradosaggio da miscela di farmaci. In particolare, in caso di intossicazione con benzodiazepine e antidepressivi ciclici, alcuni effetti tossici quali convulsioni ed aritmie cardiache, che sono provocati da questi antidepressivi ma che si manifestano meno velocemente con la somministrazione concomitante di benzodiazepine, sono esacerbati dalla somministrazione di flumazenil.

Non è raccomandato l'uso dell'antagonista nei pazienti epilettici trattati da lungo tempo con le benzodiazepine. Sebbene flumazenil abbia alcuni effetti anti-epilettici intrinseci, il brusco effetto antagonista può causare convulsioni nei pazienti epilettici.

Nei pazienti con danno cerebrale grave (e/o pressione intracranica instabile) trattati con flumazenil – per neutralizzare gli effetti delle benzodiazepine – può verificarsi un aumento della pressione intracranica.

Flumazenil non è raccomandato per trattare la dipendenza da benzodiazepine o le sindromi di astinenza da benzodiazepine a lungo termine.

Sono stati riportati attacchi di panico dopo l'uso di flumazenil nei pazienti con anamnesi di disturbi da panico.

A causa dell'aumento di frequenza della tolleranza e della dipendenza da benzodiazepine nei pazienti alcolizzati e tossicodipendenti, flumazenil deve essere somministrato con cautela in tale popolazione di pazienti.

Popolazione pediatrica

A causa del rischio di risedazione e depressione respiratoria, i bambini precedentemente sedati con midazolam devono essere controllati per almeno 2 ore dopo la somministrazione di flumazenil. Nel caso di altre benzodiazepine ad effetto sedativo, il tempo di monitoraggio deve essere regolato a seconda della durata prevista.

Fino a quando non saranno disponibili dati sufficienti, flumazenil non deve essere utilizzato nei bambini di età non superiore ad 1 anno, a meno che i rischi per il paziente (soprattutto nel caso di sovradosaggio accidentale) siano stati valutati rispetto ai benefici della terapia.

Non è raccomandato l'uso nei bambini per indicazioni diverse dalla neutralizzazione della sedazione cosciente, a causa della mancanza di studi controllati. Lo stesso discorso vale per i bambini di età inferiore ad 1 anno.

Questo medicinale contiene 3,6 mg di sodio per ml (18 mg per flaconcino da 5 ml). Dosaggi superiori a 0,6 mg contengono più di 1 mmol di sodio (23 mg). Questo deve essere tenuto in considerazione da pazienti sottoposti ad una dieta a regime controllato di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Flumazenil neutralizza gli effetti centrali delle benzodiazepine mediante interazione competitiva a livello recettoriale: anche gli effetti degli agonisti non benzodiazepinici che agiscono attraverso il recettore benzodiazepinico, quali zopiclone, triazolopiridazina ed altri, sono antagonizzati da flumazenil. Tuttavia, flumazenil non blocca l'effetto dei medicinali che non agiscono tramite questa via. Non è stata osservata alcuna interazione con altri depressivi del sistema nervoso centrale. Occorre particolare cautela quando flumazenil viene usato in caso di sovradosaggio volontario, in quanto con l'attenuazione dell'effetto delle benzodiazepine gli effetti tossici di altri medicinali psicotropi (soprattutto antidepressivi triciclici) assunti contemporaneamente possono aumentare.

Non è stata osservata alcuna variazione della farmacocinetica di flumazenil in associazione con le benzodiazepine midazolam, flunitrazepam e lormetazepam. Flumazenil non altera la farmacocinetica di tali benzodiazepine.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Sebbene gli studi animali non abbiano mostrato segni di embriotossicità o teratogenicità, il rischio potenziale nell'essere umano dovuto a flumazenil durante la gravidanza non è stato determinato (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, flumazenil deve essere usato durante la gravidanza solo nel caso in cui il potenziale beneficio per la paziente superi i possibili rischi per il feto.

Non è noto se flumazenil venga escreto nel latte materno. Per tale motivo, l'allattamento al seno deve essere interrotto per 24 ore quando flumazenil viene usato durante l'allattamento.

Durante la gravidanza e l'allattamento, l'uso di flumazenil non è controindicato nei casi di emergenza.

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

I pazienti che hanno assunto flumazenil per neutralizzare gli effetti della sedazione indotta dalle benzodiazepine devono evitare di guidare, usare macchinari o eseguire altre attività impegnative dal punto di vista fisico o mentale per almeno 24 ore, in quanto vi è la possibilità che ricompaia l'effetto delle benzodiazepine.

4.8 Effetti indesiderati

Nella tabella sottostante, gli effetti indesiderati sono riportati secondo la convenzione MedDRA sulla frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

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 noto:	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Sistemi e organi

Frequenza	Effetti indesiderati
-----------	----------------------

Disturbi del sistema immunitario:

Comune	-	Reazione allergica
--------	---	--------------------

Disturbi psichiatrici

Comune	-	Ansia*, labilità emotiva, insonnia, sonnolenza
--------	---	--

Patologie del sistema nervoso:

Comune	-	Vertigine, cefalea, agitazione*, tremore, secchezza delle fauci, iperventilazione, disturbi del linguaggio, parestesia
Non comune	-	Convulsioni (nei pazienti epilettici o con insufficienza epatica grave, soprattutto dopo il trattamento prolungato con benzodiazepine o abuso di medicinali multipli)

Patologie dell'occhio

Comune	-	Diplopia, strabismo, aumento della lacrimazione
--------	---	---

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune	-	Difetti dell'udito
------------	---	--------------------

Patologie cardiache:

Comune	-	Palpitazioni*
Non comune	-	Tachicardia o bradicardia, extrasistole (al risveglio)

Patologie vascolari:

Comune	-	Rossore, ipotensione, ipotensione ortostatica, aumento transitorio della pressione sanguigna (al risveglio)
--------	---	---

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Non comune	-	Dispnea, tosse, congestione nasale, dolore toracico
------------	---	---

Patologie gastrointestinali:

Molto comune	-	Nausea (durante l'anestesia)
Comune	-	Vomito (durante l'anestesia), singhiozzo

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune	-	Sudorazione
--------	---	-------------

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune	-	Affaticamento, dolore in sede di iniezione
--------	---	--

Non comune	-	Tremori
------------	---	---------

**: in seguito ad iniezione rapida, non necessita trattamento*

Nei pazienti trattati per lunghi periodi con benzodiazepine, flumazenil può indurre sintomi di astinenza. I sintomi sono: tensione, agitazione, ansia, confusione, allucinazioni, tremori e convulsioni.

In generale, il profilo degli effetti indesiderati nei bambini non differisce molto da quello degli adulti. Nell'uso di flumazenil per neutralizzare gli effetti della sedazione cosciente sono stati segnalati casi di pianto anomalo, agitazione e reazioni aggressive.

4.9 Sovradosaggio

I casi di sovradosaggio acuto con flumazenil nell'uomo sono molto limitati.

Non sono stati osservati sintomi di sovradosaggio attribuibili a flumazenil neanche quando somministrato per via endovenosa a dosi di 100 mg.

In casi di sovradosaggio da miscela di farmaci, in particolare con antidepressivi ciclici, effetti tossici (quali convulsioni e disritmie cardiache) possono emergere con la neutralizzazione degli effetti della benzodiazepina da parte del flumazenil.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio con Flumazenil Strides Arcolab International. Il trattamento deve consistere in misure di supporto generali, compreso il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antidoti

Codice ATC: V03AB25

Flumazenil, una imidazobenzodiazepina, è un antagonista delle benzodiazepine che, tramite interazione competitiva, blocca gli effetti delle sostanze che agiscono attraverso il recettore delle benzodiazepine. È stata riportata la neutralizzazione delle reazioni paradossali delle benzodiazepine.

Secondo esperimenti condotti su animali, gli effetti delle sostanze che non agiscono attraverso il recettore delle benzodiazepine (come barbiturici, GABA-mimetici e agonisti dei recettori dell'adenosina) non vengono bloccati da flumazenil. Sono bloccati da flumazenil gli agonisti non benzodiazepinici, come ciclopirononi (zopiclone) e triazolopiridazine. Dopo somministrazione endovenosa, gli effetti ipnosedativi delle benzodiazepine vengono bloccati rapidamente (entro 1-2 minuti). L'effetto può ripresentarsi dopo molte ore a causa della differenza nel tempo di eliminazione tra agonista ed antagonista. Flumazenil può avere un lieve effetto agonista anticonvulsivo. Si sono riscontrati sintomi da astinenza, comprese le convulsioni, in animali trattati a lungo termine con flumazenil.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Flumazenil è una base lipofila debole. Flumazenil è legato per circa il 50% alle proteine plasmatiche (albumina, nei due terzi dei casi). Flumazenil è estensivamente distribuito nello spazio extravascolare. Durante la fase di distribuzione la concentrazione plasmatica di flumazenil si riduce con un'emivita di 4-15 minuti. Il volume di distribuzione in condizioni di stato stazionario (V_{ss}) è di 0,9-1,1 l/kg.

Biotrasformazione

Flumazenil viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo epatico. È stato dimostrato che il metabolita carbossilico è quello più importante sia nel plasma (in forma libera) sia nelle urine (in forma libera e coniugata).

Nei test farmacologici, tale metabolita si è dimostrato inattivo come agonista o antagonista delle benzodiazepine.

Eliminazione

Flumazenil immodificato è quasi assente nelle urine. Questo indica una degradazione metabolica completa del principio attivo nell'organismo. Il medicinale radiomarcato viene eliminato completamente entro 72 ore, con il 90-95% della radioattività rilevata nelle urine e il 5-10% nelle feci. L'eliminazione è rapida, come dimostrato dalla breve emivita, compresa tra 40 e 80 minuti. La clearance plasmatica totale di flumazenil è di 0,8-1,0 l/ora/kg ed è quasi completamente attribuibile al metabolismo epatico.

La farmacocinetica di flumazenil è proporzionale alla dose nell'intervallo delle dosi terapeutiche e fino a 100 mg.

L'assunzione di cibo durante l'infusione endovenosa di flumazenil porta ad un aumento del 50% della clearance, probabilmente per via dell'aumento postprandiale della perfusione epatica.

Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

Anziani

La farmacocinetica di flumazenil negli anziani non differisce da quella nei giovani adulti.

Pazienti con compromissione della funzione epatica

Nei pazienti con funzione epatica moderatamente o gravemente compromessa l'emivita di flumazenil aumenta (del 70–210%) e la clearance totale è inferiore (compresa tra il 57% e il 74%) rispetto ai volontari sani.

Pazienti con compromissione della funzione renale

La farmacocinetica del flumazenil non differisce nei pazienti con funzione renale compromessa o nei pazienti emodializzati rispetto ai volontari sani.

Popolazione pediatrica

L'emivita di flumazenil nei bambini di età superiore ad 1 anno è ridotta e varia maggiormente rispetto a quella degli adulti, risultando all'incirca pari a 40 minuti (in un intervallo compreso tra 20 e 75 minuti). La clearance ed il volume di distribuzione, per chilogrammo di peso corporeo, coincidono con quelli degli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'esposizione prenatale tardiva, perinatale e postnatale a flumazenil ha indotto sia alterazioni del comportamento sia un aumento di densità dei recettori per le benzodiazepine nell'ippocampo della prole del ratto. L'effetto di tali risultati è ritenuto irrilevante se il prodotto viene usato come da istruzioni per un periodo di tempo molto breve.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Cloruro di sodio
- Disodio edetato
- Acido acetico glaciale
- Acido cloridrico (per correggere il pH)
- Idrossido di sodio (per correggere il pH)
- Acqua per soluzioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Periodo di validità dopo la prima apertura:

Il medicinale deve essere usato immediatamente dopo la prima apertura.

Perioda di validità dopo la diluizione:

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e non devono superare le 24 ore ad una temperatura tra 2 °C ed 8 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura o diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini tubulari incolori di tipo I con chiusura in gomma bromobutilica omniflex grigia e ghiera bianca flip-off in alluminio.

Formato delle confezioni

1 flaconcino da 5 ml

5 flaconcini da 5 ml

6 flaconcini da 5 ml

10 flaconcini da 5 ml

12 flaconcini da 5 ml

25 flaconcini da 5 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Flumazenil deve essere previamente diluito se somministrato come infusione. Flumazenil deve essere diluito solo con una soluzione endovenosa di cloruro di sodio allo 0,9% oppure con una soluzione endovenosa di destrosio al 5%. La stabilità chimica e fisica è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente.

Non devono essere aggiunte al flaconcino o miscelate con la soluzione di infusione altre preparazioni oltre a quelle raccomandate.

Esclusivamente monouso. Gettare via il contenuto non utilizzato.

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

Mylan S.p.A. via Vittor Pisani 20, 20124 Milano, Italia

8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041814017 - "0,1 Mg/MI Soluzione Iniettabile O Per Infusione" 1 Flaconcino 5 ml

041814029 - "0,1 Mg/MI Soluzione Iniettabile O Per Infusione" 5 Flaconcini 5 ml

041814031 - "0,1 Mg/MI Soluzione Iniettabile O Per Infusione" 6 Flaconcini 5 ml

041814043 - "0,1 Mg/MI Soluzione Iniettabile O Per Infusione" 10 Flaconcini 5 ml

041814056 - "0,1 Mg/MI Soluzione Iniettabile O Per Infusione" 12 Flaconcini 5 ml

041814068 - "0,1 Mg/MI Soluzione Iniettabile O Per Infusione" 25 Flaconcini 5 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO