RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Symbicort, 80 microgrammi/2,25 microgrammi/erogazione sospensione pressurizzata per inalazione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni erogazione rilascia: budesonide 80 microgrammi e formoterolo fumarato diidrato 2,25 microgrammi (dose che fuoriesce dall'erogatore). Questo è equivalente a budesonide 100 microgrammi e formoterolo fumarato diidrato 3 microgrammi (misurata).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione pressurizzata per inalazione.
Sospensione bianca contenuta in una bomboletta di alluminio inserita in un erogatore rosso munito di un cappuccio grigio di protezione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Asma
Symbicort è indicato in pazienti adulti e adolescenti (di età pari o superiore ai 12 anni) per il trattamento regolare dell'asma, in cui sia appropriato l'uso di una combinazione (corticosteroidi per via inalatoria e agonisti dei recettori beta$_2$ adrenergici a lunga durata d'azione):

- pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e agonisti dei recettori beta$_2$ adrenergici a breve durata d'azione per via inalatoria "secondo necessità".

oppure

- pazienti già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria sia con agonisti dei recettori beta$_2$ adrenergici a lunga durata d'azione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione: per uso inalatorio

Posologia

Asma
Symbicort non è indicato per la gestione iniziale dell'asma. Il dosaggio dei componenti di Symbicort è individuale e deve essere regolato in base alla gravità della malattia. Ciò deve essere considerato non solo quando si inizia il trattamento con una combinazione di prodotti ma anche quando la dose di mantenimento viene regolata. Se un singolo paziente dovesse richiedere una combinazione di dosaggi diversa da quella disponibile nell'inalatore di combinazione, devono essere prescritte dosi appropriate di agonisti dei recettori beta$_2$ adrenergici e/o corticosteroidi in singoli inalatori.

La dose deve essere titolata alla posologia più bassa in grado di mantenere un efficace controllo dei sintomi. I pazienti devono essere regolarmente rivalutati dal proprio medico prescrittore/operatore sanitario in modo che il dosaggio di Symbicort rimanga ottimale. Quando il controllo dei sintomi a

lungo termine viene mantenuto con il dosaggio raccomandato minimo, allora la fase successiva può comprendere un esame del solo corticosteroide inalatorio.

Per Symbicort vi sono due approcci terapeutici:

A. Terapia di mantenimento con Symbicort: Symbicort viene preso come normale trattamento di mantenimento insieme a un broncodilatatore ad azione rapida separato come farmaco da utilizzarsi al bisogno.

B. Terapia di mantenimento e al bisogno con Symbicort: Symbicort viene preso sia come normale trattamento di mantenimento e secondo necessità sia al bisogno in risposta ai sintomi.

A. <u>Terapia di mantenimento con Symbicort</u>
I pazienti devono essere avvisati di avere il loro broncodilatatore ad azione rapida separato come farmaco per l'uso al bisogno disponibile in qualsiasi momento.

Dosi raccomandate:
Adulti (età pari o superiore a 18 anni): 2-4 erogazioni due volte al giorno. Alcuni pazienti possono necessitare fino a un massimo di 8 erogazioni due volte al giorno.
Adolescenti (età compresa tra 12 e 17 anni): 2-4 erogazioni due volte al giorno.

Nella pratica corrente, quando viene raggiunto il controllo dei sintomi con il regime posologico di due volte al giorno, l'aggiustamento del dosaggio al livello più basso terapeuticamente efficace potrebbe includere la somministrazione di Symbicort una volta al giorno nel caso in cui, nell'opinione del medico, sia richiesto l'uso di un broncodilatatore a lunga durata d'azione in combinazione con un corticosteroide per via inalatoria, in terapia di mantenimento.

Un ricorso crescente ad altri broncodilatatori a rapida azione indica un peggioramento delle condizioni di base e richiede una rivalutazione della terapia per l'asma.

Bambini di età inferiore a 12 anni: Poiché sono disponibili solo dati limitati per Symbicort (sospensione pressurizzata per inalazione) 80 microgrammi/2,25 microgrammi/erogazione, la terapia di mantenimento con Symbicort non è raccomandata per i bambini.

B. <u>Terapia di mantenimento e al bisogno con Symbicort</u>
I pazienti assumono una dose giornaliera di mantenimento di Symbicort e inoltre assumono Symbicort al bisogno in risposta ai sintomi. Ai pazienti si deve consigliare di avere sempre Symbicort disponibile per l'uso al bisogno.

Per i pazienti che assumono Symbicort al bisogno, l'uso preventivo di Symbicort per broncocostrizione indotta da esposizione ad allergeni o dall'esercizio fisico deve essere discusso tra medico e paziente; per l'uso raccomandato si deve prendere in considerazione la frequenza del bisogno. In caso di frequente bisogno di broncodilatazione senza corrispondente necessità di un aumento della dose di corticosteroidi per inalazione, deve essere usato un farmaco al bisogno alternativo.

La terapia di mantenimento e al bisogno con Symbicort deve essere considerata specialmente per i pazienti con:
- inadeguato controllo dell'asma e frequente necessità del farmaco al bisogno
- precedenti esacerbazioni dell'asma con necessità di intervento medico

Nei pazienti che assumono frequentemente un alto numero di inalazioni al bisogno di Symbicort è necessario uno stretto monitoraggio degli eventi avversi correlati alla dose.

Dosi raccomandate:
Adulti e adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni: La dose di mantenimento raccomandata è di 4 erogazioni al giorno, assunte sia come 2 erogazioni al mattino e alla sera o come 4 erogazioni al mattino o alla sera. Per alcuni pazienti, può essere appropriata una dose di mantenimento

di 4 erogazioni due volte al giorno. I pazienti devono assumere 2 ulteriori erogazioni secondo necessità in risposta ai sintomi. Se i sintomi persistono dopo qualche minuto, devono essere assunte 2 ulteriori erogazioni. Non più di 12 erogazioni devono essere assunte in qualsiasi singola occasione.

Di norma una dose giornaliera complessiva di oltre 16 erogazioni non è necessaria; tuttavia, potrebbe essere usata una dose giornaliera complessiva fino a 24 erogazioni per un periodo limitato. Ai pazienti che usano più di 16 erogazioni al giorno, si deve vivamente consigliare di rivolgersi a un medico. Tali pazienti devono essere rivalutati e la loro terapia di mantenimento deve essere riconsiderata.

Bambini di età inferiore a 12 anni: La terapia di mantenimento e al bisogno con Symbicort non è raccomandata per i bambini.

Informazioni generali
Gruppi speciali di pazienti:
Non ci sono requisiti particolari riguardo il dosaggio nei pazienti anziani. Non vi sono dati disponibili sull'uso di Symbicort nei pazienti con compromissione epatica o danno renale. Poiché budesonide e formoterolo sono eliminati principalmente tramite metabolismo epatico, ci si può aspettare un'aumentata esposizione al farmaco nei pazienti affetti da grave cirrosi epatica.

Istruzioni per il corretto uso di Symbicort
Al momento dell'erogazione di Symbicort, un volume di sospensione è emesso ad alta velocità dalla bomboletta. Quando il paziente inala attraverso il boccaglio e aziona contemporaneamente l'erogatore, la sostanza entra nelle vie aeree con l'aria inspirata.

L'uso di un dispositivo spaziatore (ad esempio ***AeroChamber Plus Flow Vu oppure AeroChamber Plus***) con Symbicort (sospensione pressurizzata per inalazione) è generalmente raccomandato, specialmente nei pazienti che hanno o potrebbero avere difficoltà nel coordinare l'erogazione con l'inalazione (vedere paragrafo 5.2).

Nota: I pazienti devono essere istruiti sull'uso corretto e sulla cura del proprio inalatore e dello spaziatore, e la loro tecnica di inalazione deve essere controllata per assicurare una distribuzione ottimale dei farmaci inalati nei polmoni. È importante istruire il paziente a:

- Leggere attentamente le istruzioni per l'uso riportate nel foglio illustrativo allegato ad ogni inalatore.
- Se deve essere usato uno spaziatore, leggere attentamente le istruzioni per l'uso riportate nel foglio illustrativo allegato ad ogni dispositivo spaziatore.
- Se l'agente essiccante, contenuto nell'involucro, è fuoriuscito dalla confezione, l'inalatore non deve essere utilizzato.
- Agitare bene l'inalatore per almeno 5 secondi prima di ogni utilizzo per mescolare correttamente il contenuto.
- Caricare l'inalatore effettuando due spruzzi nell'aria quando il dispositivo è nuovo, non è stato usato per più di una settimana o è caduto a terra.
- Rimuovere il cappuccio del boccaglio.
- Tenere l'inalatore in posizione verticale.
- Mettere il boccaglio in bocca. Mentre si inspira lentamente e profondamente, premere con forza il dispositivo per rilasciare il medicinale. Continuare a inspirare e trattenere il respiro per circa 10 secondi o il più a lungo possibile. Inalare nello stesso momento in cui viene azionato l'inalatore, assicura che i principi attivi raggiungano i polmoni.
- Agitare nuovamente l'inalatore e ripetere l'operazione.
- Rimettere il cappuccio sul boccaglio dopo l'uso.
- Sciacquare la bocca con acqua dopo avere inalato la dose prescritta per ridurre al minimo il rischio di infezione da candida nel tratto orofaringeo. Se si manifesta l'infezione da candida nel tratto orofaringeo, i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua anche dopo le inalazioni secondo necessità.

– Pulire regolarmente il boccaglio dell'inalatore, almeno una volta alla settimana con un panno asciutto e pulito.
– Non mettere l'inalatore nell'acqua.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Raccomandazioni sulla somministrazione
Una volta che i sintomi dell'asma sono sotto controllo, si può prendere in considerazione la riduzione graduale della dose di Symbicort. La regolare rivalutazione dei pazienti man mano che il trattamento diminuisce progressivamente è importante. Deve essere usata la dose efficace più bassa di Symbicort (vedere paragrafo 4.2).

Ai pazienti si deve consigliare di avere sempre a disposizione il proprio inalatore da utilizzare al bisogno, che sia Symbicort (per i pazienti con terapia di mantenimento e al bisogno con Symbicort) o un broncodilatatore ad azione rapida separato (per i pazienti che usano Symbicort solo come terapia di mantenimento).

Si deve ricordare ai pazienti di assumere la propria dose di mantenimento di Symbicort, come prescritto, anche in assenza di sintomi.

Per ridurre al minimo il rischio di infezione da candida a livello orofaringeo (vedere paragrafo 4.8) si deve istruire il paziente a sciacquare la bocca con acqua dopo l'inalazione della dose di mantenimento. Se si manifesta l'infezione da candida nel tratto orofaringeo, i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua anche dopo le inalazioni secondo necessità.

Si raccomanda di ridurre gradualmente la dose quando viene interrotto il trattamento e di non interromperla improvvisamente. La sospensione completa dei corticosteroidi per via inalatoria non deve essere presa in considerazione a meno che non sia temporaneamente necessario per confermare la diagnosi di asma

Aggravamento della malattia
Durante il trattamento con Symbicort, si possono verificare gravi eventi avversi correlati all'asma ed esacerbazioni. Ai pazienti si deve consigliare di continuare il trattamento, ma di richiedere un parere medico se i sintomi dell'asma rimangono non controllati o peggiorano dopo l'inizio di Symbicort.

Se i pazienti rilevano inefficacia del trattamento o eccedono la dose più alta raccomandata, si deve richiedere un parere medico (vedere paragrafo 4.2). L'aumento dell'uso di broncodilatatori come farmaci di salvataggio indica un peggioramento della condizione sottostante e garantisce una rivalutazione della terapia per l'asma. Il peggioramento improvviso e progressivo del controllo dell'asma è potenzialmente pericoloso per la vita e il paziente deve sottoporsi a una valutazione medica urgente. In tale situazione si deve considerare la necessità di aumentare la terapia con corticosteroidi, ad esempio con un ciclo di corticosteroidi per via orale o di intraprendere un trattamento antibiotico in caso di infezione.

I pazienti non devono iniziare la terapia con Symbicort durante una riacutizzazione, oppure se presentano significativi peggioramenti o deterioramenti acuti dell'asma.

Trasferimento dalla terapia orale
Se sussistono ragioni per supporre una compromissione della funzionalità surrenalica causata da una precedente terapia sistemica con steroidi, si deve usare cautela quando i pazienti passano alla terapia con Symbicort.

I benefici della terapia con budesonide per via inalatoria dovrebbero normalmente ridurre al minimo la necessità di steroidi per via orale, ma nei pazienti che già provengono da una terapia con steroidi per via orale può permanere il rischio di compromissione surrenalica per un lungo periodo di tempo. Il recupero può richiedere un lungo periodo di tempo dopo l'interruzione della terapia con steroidi orali e quindi i pazienti steroido-dipendenti che passano a budesonide per via inalatoria possono rimanere a rischio di funzionalità surrenalica compromessa per un periodo di tempo considerevole. In tale circostanza la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene deve essere monitorata con regolarità.

Durante il passaggio dalla terapia orale a Symbicort si verificherà un'attività steroidea sistemica generalmente inferiore, che può portare alla comparsa di sintomi allergici o artritici come riniti, eczema e dolori muscolari ed articolari. In questi casi deve essere iniziato un trattamento specifico. Una carenza glucocorticosteroidea sistemica deve essere sospettata se, in rari casi, dovessero comparire sintomi come stanchezza, cefalea, nausea e vomito. In questi casi, è a volte necessario un temporaneo aumento della dose di glucocorticosteroidi per via orale.

Interazioni con altri medicinali
Il trattamento concomitante con itraconazolo, ritonavir o con altri potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione dei farmaci che interagiscono tra loro deve essere il più lungo possibile. In pazienti che utilizzano potenti inibitori del CYP3A4, la terapia di mantenimento e al bisogno con Symbicort non è raccomandata.

Cautela con malattie speciali
Symbicort deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tireotossicosi, feocromocitoma, diabete mellito, ipopotassiemia non trattata, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, stenosi aortica subvalvolare idiopatica, ipertensione grave, aneurisma o altri gravi disordini cardiovascolari quali ischemia cardiaca, tachiaritmia o insufficienza cardiaca grave.

Si deve prestare attenzione nel trattamento di pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc. Il formoterolo stesso può indurre un prolungamento dell'intervallo QTc.

Una ipopotassiemia potenzialmente grave può essere causata da dosaggi elevati di agonisti dei recettori $beta_2$ adrenergici. Il trattamento concomitante di agonisti dei recettori $beta_2$ adrenergici con medicinali che possono indurre ipopotassiemia o potenziare un effetto ipopotassiemico, quali ad esempio derivati xantinici, steroidi e diuretici, può sommarsi ad un possibile effetto ipopotassiemico degli agonisti dei recettori $beta_2$ adrenergici. Particolare cautela è raccomandata nell'asma instabile con l'uso variabile di broncodilatatori al bisogno, nell'asma acuto grave, poiché il rischio associato può essere aumentato dall'ipossia e in altre condizioni in cui la probabilità di ipopotassiemia è maggiore. In questi casi, si raccomanda di monitorare i livelli sierici di potassio.

Come per tutti gli agonisti dei recettori $beta_2$ adrenergici, nei pazienti diabetici devono essere presi in considerazione controlli aggiuntivi del livello di glucosio nel sangue.

La necessità del trattamento con corticosteroidi inalatori deve essere rivalutata nei pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente, infezioni micotiche e virali delle vie aeree.

Effetti sistemici
Effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide inalato, soprattutto a dosi alte prescritte per lunghi periodi. La comparsa di questi effetti è molto meno probabile con il trattamento per via inalatoria che con i corticosteroidi per via orale. I possibili effetti sistemici includono sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo della crescita in bambini e adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma, e più raramente una gamma di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini) (vedere paragrafo 4.8).

Devono essere presi in considerazione i potenziali effetti sulla densità ossea, specialmente in pazienti trattati con alte dosi, per periodi prolungati, con coesistenti fattori di rischio per l'osteoporosi. Studi a

lungo termine con budesonide per via inalatoria in bambini a dosi medie giornaliere di 400 microgrammi (dose predosata) o in adulti a dosi giornaliere di 800 microgrammi (dose predosata) non hanno mostrato effetti significativi sulla densità minerale ossea. Non sono disponibili informazioni sull'effetto di Symbicort a dosi più elevate.

Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause, che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi sistemici e topici.

Funzione surrenale
Il trattamento aggiuntivo con steroidi sistemici o budesonide per via inalatoria non deve essere interrotto improvvisamente.

Il trattamento prolungato con alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, particolarmente più alte rispetto a quelle raccomandate, può anche comportare una soppressione surrenalica clinicamente significativa. Quindi la copertura aggiuntiva con corticosteroidi sistemici deve essere considerata durante periodi di stress come in caso di infezioni gravi o chirurgia d'elezione. La rapida riduzione della dose di steroidi può indurre crisi surrenaliche acute. I sintomi e i segni che si possono osservare nelle crisi surrenaliche acute possono essere piuttosto vaghi ma possono includere anoressia, dolori addominali, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, riduzione dei livelli di coscienza, convulsioni, ipotensione e ipoglicemia.

Broncospasmo paradosso
Come con altre terapie inalatorie, si può osservare broncospasmo paradosso, con un incremento immediato del respiro sibilante e corto dopo l'assunzione. Se il paziente prova un broncospasmo paradosso Symbicort deve essere sospeso immediatamente, il paziente deve essere valutato e, se necessario, istituita una terapia alternativa. Il broncospasmo paradosso risponde all'inalazione di broncodilatatori a rapida azione e deve essere trattato immediatamente (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica
Si raccomanda di monitorare regolarmente la statura dei bambini che ricevono un trattamento prolungato con corticosteroidi per via inalatoria. Se si osserva un rallentamento nella crescita, la terapia deve essere rivalutata allo scopo di ridurre la dose di corticosteroide per via inalatoria alla dose più bassa in grado di mantenere un efficace controllo dell'asma, se possibile. I benefici della terapia con i corticosteroidi e i possibili rischi della soppressione della crescita, devono essere attentamente valutati. Inoltre, occorre considerare di rinviare il paziente presso uno pneumologo pediatra.

Dati limitati provenienti da studi a lungo termine indicano che la maggior parte dei bambini e degli adolescenti trattati con budesonide per via inalatoria raggiungono alla fine la loro altezza standard da adulti. Tuttavia, è stata osservata una piccola iniziale ma temporanea riduzione nella crescita (di circa 1 cm). Questo si verifica generalmente entro il primo anno di trattamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacocinetiche
Potenti inibitori del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, claritromicina, telitromicina, nefazodone e inibitori delle proteasi dell'HIV) possono incrementare in modo marcato i livelli plasmatici di budesonide e l'uso concomitante deve essere evitato. Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione dell'inibitore e budesonide deve essere il più lungo possibile (vedere paragrafo 4.4). In pazienti che utilizzano potenti inibitori del CYP3A4, la terapia di mantenimento e al bisogno con Symbicort non è raccomandata.

La somministrazione di 200 mg una volta al giorno di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, ha incrementato in media di sei volte i livelli plasmatici di budesonide co somministrata per via orale (dose singola di 3 mg). Quando ketoconazolo è stato somministrato 12 ore dopo budesonide, la

concentrazione è aumentata in media di sole tre volte, mostrando che l'allungamento dell'intervallo dei tempi di somministrazione, può ridurre l'aumento dei livelli plasmatici. I dati limitati su tale interazione per alte dosi di budesonide per via inalatoria indicano che aumenti marcati dei livelli plasmatici (in media quattro volte) possono verificarsi se itraconazolo, 200 mg una volta al giorno, viene co-somministrato con budesonide per via inalatoria (dose singola di 1000 µg).

Interazioni farmacodinamiche
I beta bloccanti adrenergici possono indebolire o inibire l'effetto del formoterolo. Pertanto, Symbicort non deve essere somministrato contemporaneamente ai beta bloccanti adrenergici (compresi i colliri) a meno che ciò non sia indispensabile.

Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, fenotiazine, antistaminici (terfenadina) e antidepressivi triciclici può prolungare l'intervallo QTc e aumentare il rischio di aritmie ventricolari.

Inoltre, L dopa, L tiroxina, ossitocina e alcool possono indebolire la tolleranza cardiaca nei confronti dei beta$_2$ simpaticomimetici.

Il trattamento concomitante con inibitori delle monoaminoossidasi compresi farmaci con proprietà simili quali, furazolidone e procarbazina, può scatenare crisi ipertensive.

Esiste un rischio elevato di aritmie in pazienti sottoposti contemporaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati.

L'uso concomitante di altri farmaci beta adrenergici o anticolinergici può avere un potenziale effetto broncodilatatore additivo.

L'ipopotassiemia può accrescere la tendenza alle aritmie nei pazienti trattati con glicosidi digitalici.

L'ipopotassiemia può derivare da terapia con agonista beta$_2$-e può essere potenziata dal trattamento concomitante con derivati xantinici, corticosteroidi e diuretici (vedere paragrafo 4.4).

Non sono state osservate interazioni tra budesonide e formoterolo e altri farmaci utilizzati nel trattamento dell'asma.

Popolazione pediatrica
Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.
Studi d'interazione sono stati condotti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non sono disponibili dati clinici sulla somministrazione di Symbicort o di formoterolo e budesonide somministrati contemporaneamente in gravidanza. I dati di uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nel ratto non hanno mostrato alcuna evidenza di effetto addizionale dovuto all'associazione.

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di formoterolo in donne in gravidanza. In studi di riproduzione negli animali, il formoterolo, a livelli di esposizione sistemica molto elevati, ha causato effetti avversi (vedere paragrafo 5.3).

I dati su circa 2.000 gravidanze esposte all'uso di budesonide per via inalatoria indicano che non vi è un aumento di rischio di teratogenicità associato all'uso del farmaco. In studi sugli animali i glucocorticosteroidi hanno mostrato di indurre malformazioni (vedere paragrafo 5.3). Ciò non sembra rilevante per l'uomo alle dosi raccomandate.

Studi su animali ad esposizioni inferiori alle dosi teratogeniche, hanno anche identificato un coinvolgimento di un eccesso di glucocorticoidi nella fase prenatale, nell'aumento del rischio di

crescita intrauterina ritardata, disturbi cardiovascolari nell'adulto, modifiche permanenti di densità dei recettori glucocorticoidi, del turnover e funzionalità dei neurotrasmettitori.

Durante la gravidanza Symbicort deve essere somministrato solo se i benefici sono superiori ai potenziali rischi. Deve essere usata la dose efficace più bassa di budesonide necessaria per mantenere un adeguato controllo dell'asma.

Allattamento
Budesonide viene escreto nel latte materno. Tuttavia, alle dosi terapeutiche non sono attesi effetti sui lattanti. Non è noto se formoterolo è escreto nel latte materno. Nei ratti, piccole quantità di formoterolo sono state riscontrate nel latte materno. La somministrazione di Symbicort a donne che allattano al seno deve essere presa in considerazione solo se i benefici attesi per la madre sono maggiori di ogni possibile rischio per il bambino.

Fertilità
Non ci sono dati disponibili sui potenziali effetti di budesonide sulla fertilità. Studi di riproduzione negli animali con formoterolo hanno dimostrato una certa riduzione della fertilità nei ratti maschi dopo elevata esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.3).

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

Symbicort non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Poiché Symbicort contiene sia budesonide che formoterolo, si può verificare lo stesso quadro di effetti indesiderati osservato per queste sostanze. Non è stato osservato alcun aumento di incidenza di reazioni avverse in seguito alla somministrazione concomitante dei due composti. Le reazioni avverse più comuni correlate al farmaco, come tremori e palpitazioni, sono gli effetti indesiderati farmacologicamente prevedibili della terapia con agonisti dei recettori $beta_2$ adrenergici. Questi effetti tendono a essere di grado lieve e solitamente scompaiono entro pochi giorni dall'inizio del trattamento.

Le reazioni avverse associate a budesonide o formoterolo sono indicate di seguito ed elencate per classe organo-sistema e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000) e molto raro (<1/10.000).

Tabella 1

SOC	**Frequenza**	**Reazioni avverse da farmaci**
Infezioni ed infestazioni	Comuni	Infezione da candida nel tratto orofaringeo
Disturbi del sistema immunitario	Rari	Reazioni di ipersensibilità immediata e ritardata quali esantema, orticaria, prurito, dermatite, angioedema e reazione anafilattica
Patologie endocrine	Molto rari	Sindrome di Cushing, soppressione della funzione surrenalica, ritardo nella crescita, riduzione della densità minerale ossea
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Rari	Ipokaliemia
	Molto rari	Iperglicemia
Disturbi psichiatrici	Non comuni	Aggressività, iperattività psicomotoria, ansia, disturbi del sonno
	Molto rari	Depressione, modificazioni del comportamento (principalmente nei bambini)
Patologie del sistema nervoso	Comuni	Cefalea, tremore
	Non comuni	Capogiro
	Molto rari	Disturbi del gusto
Patologie dell'occhio	Non comuni	Visione offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)

	Molto rari	Cataratta e glaucoma
Patologie cardiache	Comuni	Palpitazioni
	Non comuni	Tachicardia
	Rari	Aritmie cardiache quali fibrillazioni atriali, tachicardie sopraventricolari, extrasistoli
	Molto rari	Angina pectoris. Prolungamento dell'intervallo QTc
Patologie vascolari	Molto rari	Variazione della pressione arteriosa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comuni	Lieve irritazione alla gola, tosse, disfonia inclusa raucedine
	Rari	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Non comuni	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comuni	Lividi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comuni	Crampi muscolari

L'infezione da candida nel tratto orofaringeo è dovuta alla deposizione del farmaco. Avvisare il paziente che risciacquare la bocca con acqua dopo ogni dose minimizzerà il rischio. L'infezione da candida nel tratto orofaringeo di solito risponde a trattamenti con antifungini locali senza la necessità di sospendere i corticosteroidi per via inalatoria. Se si manifesta l'infezione da candida nel tratto orofaringeo, i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua anche dopo le inalazioni secondo necessità.

Come con altre terapie inalatorie, il broncospasmo paradosso potrebbe verificarsi molto raramente, interessando meno di 1 persona su 10.000, con la comparsa immediata di respiro sibilante e corto dopo la somministrazione. Il broncospasmo paradosso risponde all'inalazione di un broncodilatatore ad azione rapida e deve essere trattato immediatamente. Symbicort deve essere sospeso immediatamente, si deve valutare il paziente e se necessario iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafo 4.4).

Potrebbero verificarsi effetti sistemici con l'inalazione di corticosteroidi, particolarmente ad alto dosaggio prescritti per un lungo periodo. Questi effetti si verificano meno frequentemente che con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, manifestazioni cushingoidi, soppressione della funzione surrenalica, ritardo della crescita in bambini e adolescenti riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. Potrebbe verificarsi maggiore suscettibilità alle infezioni e compromissione dell'abilità ad adattarsi allo stress. Gli effetti dipendono probabilmente dalla dose, dal tempo di esposizione, dalla concomitante e precedente esposizione a steroidi e dalla sensibilità individuale.

Il trattamento con agonisti dei recettori beta$_2$ adrenergici può causare un aumento dei livelli ematici di insulina, degli acidi grassi liberi, di glicerolo e dei corpi chetonici.

Popolazione pediatrica
Si raccomanda di monitorare regolarmente l'altezza dei bambini che ricevono un trattamento prolungato con corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4).

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

Un sovradosaggio di formoterolo provocherebbe effetti tipici degli agonisti dei recettori beta$_2$ adrenergici: tremore, cefalea, palpitazioni. I sintomi riportati da casi isolati sono tachicardia, iperglicemia, ipopotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia, nausea e vomito. Possono essere indicati trattamenti di supporto e sintomatici. Una dose di 90 microgrammi di formoterolo somministrata nel corso di tre ore in pazienti con ostruzioni bronchiali acute non ha destato preoccupazioni circa la sicurezza.

Un sovradosaggio acuto di budesonide, anche a dosi molto elevate, non si ritiene possa causare problemi clinici. Se budesonide viene utilizzata cronicamente in dosi eccessive, si possono verificare gli effetti sistemici da glucocorticosteroidi, come ipercorticismo e soppressione surrenalica.

In caso di sospensione della terapia con Symbicort a causa di un sovradosaggio del formoterolo, (componente dell'associazione) si deve prendere in considerazione una adeguata terapia con un corticosteroide inalatorio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie: Adrenergici, farmaci per inalazione.

Codice ATC: R03AK07

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici
Symbicort contiene formoterolo e budesonide, che mostrano meccanismi d'azione diversi e presentano effetti additivi in termini di riduzione delle riacutizzazioni dell'asma. Le proprietà specifiche di budesonide e formoterolo consentono l'associazione dell'utilizzo come terapia di mantenimento e al bisogno o come trattamento di mantenimento dell'asma.

Budesonide
Budesonide è un glucocorticoide che quando inalato ha un'azione antinfiammatoria dose-dipendente sulle vie respiratorie, con conseguente riduzione dei sintomi e minori riacutizzazioni dell'asma. Il budesonide per inalazione comporta minori effetti avversi severi rispetto alla somministrazione sistemica dei corticosteroidi. L'esatto meccanismo di azione, responsabile dell'effetto antinfiammatorio dei glucocorticoidi, non è noto.

Formoterolo
Formoterolo è un agonista selettivo dei recettori beta$_2$ adrenergici che quando inalato produce un rapido e prolungato rilassamento del muscolo liscio bronchiale nei pazienti con ostruzione delle vie aeree. L'effetto broncodilatatore è dose dipendente, con un inizio dell'effetto entro 1-3 minuti. La durata dell'effetto è almeno di 12 ore dopo una singola dose.

Efficacia e sicurezza clinica

La performance clinica di Symbicort 80 µg / 2,25 µg è documentata utilizzando una strategia di collegamento con i dati *in vitro* vengono utilizzati per mostrare la somiglianza con la formulazione pMDI a dosaggio maggiore (160 µg / 4,5 µg) e dove vengono utilizzati dati farmacocinetici per confrontare il pMDI con Symbicort Turbohaler, dimostrando la distribuzione di una quantità comparabile di farmaco attivo alla circolazione sistemica (vedere paragrafo 5.2).

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, multicentrico di fase III ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di Symbicort pMDI (160 / 4,5 µg 2 erogazioni due volte al giorno, dose

erogata) con quella di Pulmicort pMDI (budesonide 200 µg 2 erogazioni due volte al giorno, dose misurato) e Symbicort Turbohaler (budesonide / formoterolo 160 / 4,5 µg 2 inalazioni due volte al giorno, dose erogata) in adolescenti e adulti con asma. Symbicort pMDI ha mostrato superiorità rispetto a budesonide pMDI nel PEF mattutino (differenza media 28,6 L / min; IC al 95%: da 20,9 a 36,4 L / min; p <0,001). I risultati erano comparabili tra le formulazioni di Symbicort (pMDI e Turbohaler) con una differenza stimata di -2,8 L / min; 95% (CI: da -10,4 a 4,9 L / min).

Efficacia clinica della terapia di mantenimento con budesonide/formoterolo
Studi clinici in adulti hanno dimostrato che l'aggiunta di formoterolo a budesonide ha migliorato i sintomi dell'asma e la funzionalità polmonare, e ha ridotto le riacutizzazioni. In due studi della durata di 12 settimane, l'effetto sulla funzione polmonare di budesonide/formoterolo (Turbohaler) è stato pari a quello della libera combinazione di budesonide e formoterolo, e ha superato quello di budesonide in monoterapia. Tutti i bracci di trattamento hanno utilizzato un agonista dei recettori beta$_2$ adrenergici a breve durata, come necessario. Non vi è stato alcun segno di attenuazione dell'effetto antiasmatico nel tempo.

Due studi clinici in 1107 pazienti adulti e adolescenti asmatici hanno dimostrato la superiore efficacia di Symbicort (80/4,5 e 160/4,5 µg per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione) per ciascuno dei suoi mono-componenti nel migliorare la funzionalità polmonare (FEV_1 prima della dose e FEV_1 a 12 ore). I giorni privi di sintomi, la qualità della vita e gli eventi predefiniti di asma sono stati significativamente migliori per Symbicort rispetto a budesonide e formoterolo.

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Symbicort (80/4,5 e 160/4,5 µg per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione) rispetto alla budesonide (80 e 160 µg/erogazione) è stata valutata in uno studio di 26 settimane, sulla sicurezza e l'efficacia su 11.963 adulti e adolescenti con asma. L'hazard ratio che confronta il rischio di gravi eventi correlati all'asma tra Symbicort e budesonide, come valutato dagli endpoint compositi di decessi asma-correlati, intubazioni e ricoveri ospedalieri, era 1,07 (95% CI: da 0,70 a 1,70). La non inferiorità statistica è stata dimostrata in base al limite superiore dell'IC al 95% con un hazard ratio <2. Symbicort era statisticamente superiore a budesonide, come valutato mediante il tempo alla prima riacutizzazione grave dell'asma e le misure di controllo dei sintomi.

Efficacia clinica della terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo
Un totale di 12.076 pazienti con asma sono stati inclusi in 5 studi sulla sicurezza ed efficacia in doppio cieco, di cui 4.447 sono stati randomizzati alla terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo (Turbohaler) per 6 o 12 mesi. I pazienti dovevano essere sintomatici nonostante l'uso di corticosteroidi per via inalatoria.

La terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo (Turbohaler) ha fornito riduzioni statisticamente e clinicamente significative di riacutizzazioni gravi per tutti i confronti in tutti e 5 gli studi. Ciò includeva un confronto con budesonide/formoterolo (Turbohaler) a una dose di mantenimento più alta con terbutalina come analgesico (studio 735) e budesonide/formoterolo (Turbohaler) alla stessa dose di mantenimento con formoterolo o terbutalina come analgesico (studio 734) (Tabella 2). Nello studio 735, funzione polmonare, controllo dei sintomi e uso del farmaco al bisogno sono stati simili in tutti i gruppi di trattamento. Nello studio 734, sintomi e uso del farmaco al bisogno sono stati ridotti e la funzionalità polmonare è migliorata, rispetto a entrambi i trattamenti di confronto. Nei 5 studi combinati, i pazienti che hanno ricevuto la terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo (Turbohaler) non hanno utilizzato, in media, alcuna inalazione al bisogno, nel 57% dei giorni di trattamento. Non vi è stato alcun segno di sviluppo di tolleranza nel tempo.

Tabella 2 Panoramica delle riacutizzazioni gravi negli studi clinici

Studio n. Durata	**Gruppi di trattamento**	**n**	**Riacutizzazioni gravi[a]**	
			Eventi	**Eventi/anni-paziente**

Studio n. Durata	Gruppi di trattamento	n	Riacutizzazioni gravi[a] Eventi	 Eventi/anni-paziente
Studio 735 6 mesi	**Budesonide/formoterolo 160/4,5 µg due volte al giorno + secondo necessità**	**1103**	**125**	**0,23**[b]
	Budesonide/formoterolo 320/9 µg due volte al giorno + terbutalina 0,4 mg secondo necessità	1099	173	0,32
	Salmeterolo/fluticasone 2 x 25/125 µg due volte al giorno + terbutalina 0,4 mg secondo necessità	1119	208	0,38
Studio 734 12 mesi	**Budesonide/formoterolo 160/4,5 µg due volte al giorno + secondo necessità**	**1107**	**194**	**0,19**[b]
	Budesonide/formoterolo 160/4,5 µg due volte al giorno + formoterolo 4,5 mg secondo necessità	1137	296	0,29
	Budesonide/formoterolo 160/4,5 µg due volte al giorno + terbutalina 0,4 mg secondo necessità	1138	377	0,37

[a] Ricovero in ospedale/trattamento in pronto soccorso o trattamento con steroidi per via orale

[b] Riduzione del tasso di riacutizzazione è statisticamente significativo (P-value <0,01) per entrambi i confronti

Efficacia e sicurezza simili in adolescenti e adulti è stata dimostrata in 6 studi in doppio cieco, tra cui i 5 studi sopra menzionati e un ulteriore studio che ha utilizzato una dose più alta di mantenimento di 160/4,5 microgrammi, due inalazioni due volte al giorno. Queste valutazioni sono state basate su un totale di 14.385 pazienti con asma dei quali 1.847 erano adolescenti. Il numero di pazienti adolescenti che hanno preso più di 8 inalazioni in almeno un giorno come parte della terapia di mantenimento e al bisogno con budesonide/formoterolo è stato limitato, e tale uso non è stato frequente.

In 2 altri studi con pazienti che richiedevano assistenza medica a causa dei sintomi acuti dell'asma, budesonide/formoterolo (Turbohaler) hanno fornito un rapido ed efficace sollievo dal dolore di broncocostrizione in modo simile a salbutamolo e formoterolo.

Vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In uno studio a dose singola, 8 inalazioni di Symbicort (sospensione pressurizzata per inalazione) 160 microgrammi/4,5 microgrammi (dose totale 1280/36 microgrammi) sono state somministrate a volontari sani. Budesonide e formoterolo sono stati rapidamente assorbiti con concentrazioni plasmatiche massime raggiunte rispettivamente a 15 e 6 minuti dopo l'inalazione. Symbicort (sospensione pressurizzata per inalazione) ha rilasciato una quantità di principio attivo nella circolazione sistemica paragonabile a quella di Symbicort Turbohaler (dose totale 1280/36 microgrammi). L'AUC del componente budesonide contenuto in Symbicort (sospensione pressurizzata per inalazione) era pari al 90% del farmaco di confronto Turbohaler. L'AUC del componente formoterolo contenuto in Symbicort (sospensione pressurizzata per inalazione) era pari al 116% del farmaco di confronto Turbohaler.

L'esposizione sistemica a budesonide e formoterolo contenuti in Symbicort (sospensione pressurizzata per inalazione) 160 microgrammi/4,5 microgrammi con e senza il dispositivo spaziatore ***AeroChamber Plus Flow Vu*** è stata valutata in uno studio condotto su volontari sani.

L'esposizione sistemica totale di Symbicort (sospensione pressurizzata per inalazione) 160 microgrammi/4,5 microgrammi somministrato attraverso il dispositivo spaziatore ***AeroChamber Plus Flow Vu*** è risultata aumentata rispetto alla somministrazione senza dispositivo spaziatore, con AUC media superiore del 68% e del 77% rispettivamente per budesonide e formoterolo. Tuttavia, i maggiori aumenti nell'esposizione con il dispositivo spaziatore sono stati osservati in soggetti che hanno mostrato bassa esposizione senza dispositivo spaziatore (molto probabilmente a causa di una cattiva tecnica di inalazione).

Non vi è alcuna evidenza di interazioni farmacocinetiche tra budesonide e formoterolo.

Distribuzione e biotrasformazione
Il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 50% per formoterolo e 90% per budesonide. Il volume di distribuzione è di circa 4 l/kg per formoterolo e 3 l/kg per budesonide. Formoterolo è inattivato tramite reazioni di coniugazione (si formano metaboliti attivi O-demetilati e deformilati, per lo più rilevati come coniugati inattivi). Budesonide subisce un grado esteso (circa 90%) di biotrasformazione in metaboliti a bassa attività glucocorticosteroidea al primo passaggio epatico. L'attività glucocorticosteroidea dei metaboliti principali, 6-beta-idrossi-budesonide e 16-alfa-idrossi-prednisolone, è inferiore all'1% di quella di budesonide. Non esistono indicazioni di alcuna interazione metabolica o spiazzamento recettoriale tra formoterolo e budesonide.

Eliminazione
La maggior parte di una dose di formoterolo viene trasformata tramite metabolismo epatico seguito da eliminazione renale. Dopo l'inalazione, dall'8% al 13% della dose inalata di formoterolo viene escreta non metabolizzata nelle urine. Formoterolo ha un elevato livello di eliminazione sistemica (circa 1,4 l/min) e l'emivita terminale di eliminazione è in media 17 ore.

Budesonide viene eliminato per via metabolica principalmente catalizzato dall'enzima CYP3A4. I metaboliti di budesonide sono eliminati nelle urine come tali o in forma coniugata. Sempre nelle urine sono stati riscontrati solo livelli trascurabili di budesonide immodificato. Budesonide ha un'elevata eliminazione sistemica (circa 1,2 l/min) e l'emivita di eliminazione plasmatica dopo somministrazione i.v. è in media 4 ore.

Le farmacocinetiche di budesonide o di formoterolo in pazienti con insufficienza renale non sono note. L'esposizione di budesonide e formoterolo può risultare aumentata in pazienti con epatopatia.

Linearità/non linearità
L'esposizione sistemica a budesonide e formoterolo è correlata in modo lineare alla dose somministrata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità osservata negli studi nell'animale con budesonide e formoterolo, somministrati in associazione o separatamente, è data da effetti associati ad attività farmacologica esagerata.

Negli studi di riproduzione negli animali, i corticosteroidi come budesonide hanno dimostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia, tali risultati sperimentali nell'animale non paiono di rilevanza nell'uomo se ci si attiene alle dosi raccomandate. Gli studi di riproduzione negli animali con formoterolo hanno dimostrato una certa riduzione della fertilità nei ratti maschi dopo elevata esposizione sistemica e perdite degli impianti embrionali, così come sono state osservate aumentata mortalità postnatale precoce e riduzione del peso alla nascita ad una esposizione sistemica molto più elevata, rispetto a quella raggiunta durante l'uso clinico. Comunque, questi risultati sperimentali nell'animale non paiono rilevanti nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Apaflurano (HFA 227)
Povidone
Macrogol

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Il periodo di validità di Symbicort confezionato per la vendita è 2 anni. Il periodo di validità dopo la prima apertura è 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Per ottenere i migliori risultati, questo medicinale deve essere a temperatura ambiente prima dell'uso.
Non refrigerare o congelare.
Proteggere dal gelo e dalla luce solare diretta.

Rimettere il cappuccio saldamente e farlo scattare in posizione dopo l'uso.

Come per la maggior parte dei medicinali per via inalatoria confezionati in contenitori sotto pressione, l'effetto terapeutico di questo medicinale diminuisce quando il contenitore è freddo. Questo medicinale deve essere a temperatura ambiente prima dell'uso. La bomboletta contiene un liquido pressurizzato. Non esporre a temperature superiori a 50 °C. Non forare la bomboletta. Non rompere, forare né bruciare la bomboletta, anche quando sembra vuota.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore sotto pressione comprendente una bomboletta rivestita internamente di alluminio, sigillata con una valvola dosatrice e collegata a un indicatore della dose. La bomboletta è inserita in un erogatore di plastica rossa che comprende un boccaglio di plastica bianca e un cappuccio di protezione di plastica grigio integrato. Ogni inalatore effettua 60 o 120 erogazioni di budesonide/formoterolo fumarato diidrato 80/2,25 microgrammi dopo la preparazione iniziale. Ogni inalatore è avvolto singolarmente in un sacchetto di alluminio laminato contenente un agente essiccante.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato o il materiale di scarto devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca S.p.A.
Viale Decumano 39, 20157 Milano

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

035194289 - "80 MICROGRAMMI/2,25 MICROGRAMMI/EROGAZIONE SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 1 INALATORE IN AL DA 60 EROGAZIONI
035194291 - "80 MICROGRAMMI/2,25 MICROGRAMMI/EROGAZIONE SOSPENSIONE PRESSURIZZATA PER INALAZIONE" 1 INALATORE IN AL DA 120 EROGAZIONI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

25 agosto 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

26 Marzo 2022