

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SOMATULINE[®] κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Κάθε δόση (ελάχιστη χορηγούμενη δόση) περιέχει: Lanreotide 30 mg *

* Κάθε φιαλίδιο περιέχει Lanreotide acetate που αντιστοιχεί σε Lanreotide 40mg και επιτρέπει τη χορήγηση μιας δόσης των 30mg.

Για τα έκδοχα, βλ. 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της μεγαλακρίας όταν η έκκριση της αυξητικής ορμόνης δεν ομαλοποιηθεί μετά από την χειρουργική επέμβαση και (ή) την ακτινοθεραπεία. Ως πρωτογενής θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με αδένωμα της υπόφυσης, που δεν μπορούν να χειρουργηθούν.

Θεραπεία των αδενωμάτων της υπόφυσης που εκκρίνουν θερεοτροπίνη (TSH), όταν η έκκριση της TSH δεν ομαλοποιηθεί μετά τη χειρουργική επέμβαση.

Αντιμετώπιση των συμπτωμάτων (ερυθρίαση και διάρροια) που σχετίζονται με τους νευροενδοκρινείς όγκους (ιδίως τα καρκινοειδή).

Επικουρική θεραπεία για τη μείωση εκκρίσεων μετεγχειρητικών συριγγίων παγκρέατος και λεπτού εντέρου.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Θεραπεία μεγαλακρίας:

Η προσαρμογή της θεραπείας σε κάθε ασθενή θα πρέπει να διενεργείται από ειδικό γιατρό.

Σε ασθενείς με αδένωμα της υπόφυσης, που δεν μπορούν να χειρουργηθούν
Ο ρυθμός χορήγησης δύναται να καθορισθεί αρχικά στην 1 (μία) ενδομυϊκή ένεση κάθε 10 ημέρες.

Μετά από χειρουργική επέμβαση ή/και ακτινοθεραπεία

Ο ρυθμός χορήγησης δύναται να καθορισθεί αρχικά στην 1 (μία) ενδομυϊκή ένεση κάθε 14 ημέρες. Σε περίπτωση ανεπαρκούς απάντησης, αφού κριθούν τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης και του IGF-1 (μετρηθέντα πριν την επικείμενη ένεση) ο ρυθμός μπορεί να τροποποιηθεί σε 1 ένεση κάθε 10 ημέρες.

Η παρακολούθηση των επιπέδων GH και/ή IGF-1 (μετρούμενα πριν την επόμενη ένεση) επιτρέπει την άριστη ρύθμιση της συχνότητας των ενέσεων, η οποία μπορεί να τροποποιηθεί ανάλογα.

Θεραπεία ασθενών με αδένωμα της υπόφυσης που εκκρίνει TSH:

Ο ρυθμός χορήγησης δύναται να καθορισθεί αρχικά στην 1 (μία) ενδομυϊκή ένεση του Somatuline 30 mg/Dose κάθε 14 ημέρες. Σε περίπτωση ανεπαρκούς απάντησης, αφού κριθούν τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών και της TSH, ο ρυθμός μπορεί να τροποποιηθεί σε 1 ένεση κάθε 10 ημέρες.

Αντιμετώπιση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τους νευροενδοκρινείς

όγκους (ιδίως τα καρκινοειδή):

Ο ρυθμός χορήγησης δύναται να καθορισθεί αρχικά στην 1 (μία) ενδομυϊκή ένεση του Somatuline 30 mg/Dose κάθε 14 ημέρες.
Σε περίπτωση ανεπαρκούς απάντησης, αφού αξιολογηθούν οι κλινικές εκδηλώσεις (εξάψεις, διαρροϊκές κενώσεις) ο ρυθμός μπορεί να τροποποιηθεί σε 1 ένεση κάθε 10 ημέρες.

ΣΗΜ: Σημαντικό είναι η ένεση βραδείας απελευθέρωσης να γίνεται αυστηρώς σύμφωνα με τις οδηγίες χρήσεως. Κάθε αποτυχημένος χειρισμός κατά την χορήγηση, που οδηγεί σε απώλεια ποσότητας μεγαλύτερης αυτής που φυσιολογικά μένει στην συσκευασία, πρέπει να αναφέρεται.

Παιδιά

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του φαρμάκου στα παιδιά και ως εκ τούτου δεν συνιστάται η χορήγηση αυτού.

Επικουρική θεραπεία για τη μείωση εκκρίσεων μετεγχειρητικών συριγγίων παγκρέατος και λεπτού εντέρου:

Αρχικά, πρέπει να χορηγηθεί μία ενδομυϊκή ένεση, για να εκτιμηθεί η ανταπόκριση του ασθενούς.
Σε ασθενείς με μείωση της παροχής του όγκου του συριγγίου τουλάχιστον κατά 50% μετά από 72 ώρες, πρέπει να χορηγείται μία ένεση κάθε 10 ημέρες μέχρι τη σύγκλιση του συριγγίου, ή το μέγιστο τρεις επιπλέον ενέσεις.
Η σύγκλιση του συριγγίου παρατηρήθηκε στο 50% των ασθενών εντός 14

ημερών.

4.3. Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία σε ένα από τα συστατικά, συμπεριλαμβανομένης της δραστικής ουσίας.
- Κύηση και γαλουχία.

4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση

- Ασθενείς με σοβαρή έκπτωση νεφρικής λειτουργίας παρουσιάζουν μείωση της ολικής κάθαρσης lanreotide του ορού, με επακόλουθη αύξηση του χρόνου ημιζωής και AUC. Σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, παρατηρείται αύξηση του όγκου κατανομής και του μέσου χρόνου παραμονής, αλλά δεν υπάρχει διαφορά στην ολική κάθαρση ή AUC. Σε ηλικιωμένους ασθενείς παρατηρείται αύξηση του χρόνου ημιζωής και του μέσου χρόνου παραμονής. Λόγω του ευρέος θεραπευτικού παραθύρου του lanreotide δεν απαιτείται μεταβολή της δοσολογίας στις ανωτέρω περιπτώσεις.

- Σε ασθενείς χωρίς υποκείμενο καρδιακό πρόβλημα, το lanreotide μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του καρδιακού ρυθμού, όχι απαραίτητα σε επίπεδα βραδυκαρδίας. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές διαταραχές, η έναρξη χορήγησης lanreotide μπορεί να προκαλέσει φλεβοκομβική βραδυκαρδία, και πρέπει να παρακολουθείται ο καρδιακός ρυθμός.

- Στον μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβητικό είναι απαραίτητη η αυστηρή παρακολούθηση της ισορροπίας της γλυκόζης.

- Στον διαβητικό υπό ινσουλινοθεραπεία οι δόσεις ινσουλίνης θα πρέπει να μειωθούν εκ των προτέρων κατά 25%, στην συνέχεια θα προσαρμόζονται στα επίπεδα γλυκόζης, τα οποία πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά σε αυτούς τους ασθενείς μετά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

- Στους μεγαλακρικούς ασθενείς η χρήση του lanreotide δεν απαλλάσσει της παρακολούθησης του μεγέθους του υποφυσιακού όγκου.

- Στα καρκινοειδή σύνδρομα το lanreotide δεν πρέπει να συνταγογραφείται πριν να αποκλεισθεί η πιθανή παρουσία αποφρακτικού όγκου του πεπτικού.

- Κατά την παρατεταμένη θεραπεία συνιστάται η πραγματοποίηση πριν από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια κάθε 6 μήνες, υπερηχογραφήματος της χοληδόχου κύστεως (βλέπε ανεπιθύμητες ενέργειες).

- Η εμφάνιση σημαντικής και επιμένουσας ανόδου της στεατόρροιας δικαιολογεί την συμπληρωματική αναγραφή παγκρεατικών εκχυλισμάτων.

- Στα μη διαβητικά άτομα, έχουν παρατηρηθεί ορισμένες περιπτώσεις ήπιας ανόδου του σακχάρου αίματος κατά τη διάρκεια ελέγχων ρουτίνας. Ωστόσο, δεν απαιτήθηκε θεραπεία με ινσουλίνη.

- Σε μια μελέτη αναπαραγωγής σε ποντικούς παρουσιάστηκαν στα αρσενικά είδη ανωμαλίες όρχεων, ανωμαλίες στη γονιμότητα και στην κύηση. Λόγω των πιθανών ανωμαλιών στη γονιμότητα οι υπό θεραπεία ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και για 3 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση:

Κυκλοσπορίνη (από του στόματος): ελάττωση επιπέδων κυκλοσπορίνης αίματος λόγω ελάττωσης εντερικής απορρόφησης κυκλοσπορίνης. Απαιτείται αύξηση των δόσεων κυκλοσπορίνης υπό ταυτόχρονο έλεγχο των κυκλοφορούντων επιπέδων στο αίμα και ελάττωση των δόσεων μετά τη διακοπή της χορήγησης lanreotide.

Ινσουλίνη: κίνδυνος υπογλυκαιμίας, ελάττωση των αναγκών σε ινσουλίνη μετά την ελάττωση της ενδογενούς παραγωγής γλυκαγόνης. Ο ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας, η ανάγκη για αυτοέλεγχο σακχάρου αίματος και ούρων πρέπει να τονισθεί και η δοσολογία ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της αγωγής με lanreotide πρέπει να προσαρμοσθεί.

4.6. Κύηση και γαλουχία

Οι μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα δεν έδειξαν κίνδυνο για το κύημα. Ωστόσο δεν υπάρχουν επαρκείς καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Επειδή, οι μελέτες σε πειραματόζωα δεν προβλέπουν πάντοτε την απάντηση στον άνθρωπο, το lanreotide πρέπει να χρησιμοποιείται στην εγκυμοσύνη μόνο εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

Η μέχρι σήμερα εμπειρία στον άνθρωπο περιλαμβάνει 11 κύσεις, από τις οποίες στις πέντε η εγκυμοσύνη ολοκληρώθηκε επιτυχώς. Σε μία ασθενή παρουσιάστηκε πρόωμος τοκετός, ωστόσο η ασθενής παρουσίαζε υπέρταση και υποβλήθηκε σε χειρουργείο υπόφυσης κατά την κύηση. Μία άλλη ασθενής αποφάσισε να διακόψει την κύηση. Οι άλλες τέσσερις ασθενείς απέβαλαν, ωστόσο σε καμία περίπτωση δεν τεκμηριώθηκε αιτιολογική σχέση με το lanreotide.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την παρουσία lanreotide στο ανθρώπινο γάλα. Το lanreotide πρέπει να χρησιμοποιείται κατά το θηλασμό μόνο εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

Οι υπό θεραπεία ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και για 3 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η αγωγή με Somatuline είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητα του ασθενούς να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανήματα.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες (περίπου 600 ασθενείς με μεγαλακρία ή νευροενδοκρινικούς όγκους υπό θεραπεία με lanreotide) κατατάσσονται σε αντίστοιχη κατηγορία σωματικού συστήματος με βάση τη συχνότητα ως εξής: πολύ συχνές (>10%), συχνές (>1% έως < 10%), μη συχνές (>0,1% έως < 1%).

Γενικές διαταραχές

συχνές : κόπωση

Διαταραχές νευρικού συστήματος

πολύ συχνές : κεφαλαλγία

συχνές : ζάλη

Καρδιακές διαταραχές

συχνές : φλεβοκομβική βραδυκαρδία

Διαταραχές του δέρματος

μη συχνές : αλλεργική δερματική αντίδραση, απώλεια τριχών

Διαταραχές μεταβολισμού και θρέψης

συχνές : υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία, ανορεξία

μη συχνές : επιδείνωση σακχαρώδους διαβήτη

Γαστερεντερικές διαταραχές

πολύ συχνές : διάρροια ή μαλακά κόπρανα, κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος, δυσπεψία, μετεωρισμός

μη συχνές : οξεία παγκρεατίτιδα, στεατόρροια

Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων

πολύ συχνές : χολολιθίαση

συχνές : αύξηση χολερυθρίνης

Τοπικές αντιδράσεις στο σημείο χορήγησης

πολύ συχνές : αντίδραση στο σημείο της ένεσης

Η εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά δεν απέδωσε περισσότερες πληροφορίες.

Σπάνια, μετά την ένεση, αναφέρθηκαν επεισόδια κακουχίας με δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

4.9. Υπερδοσολογία

Πρέπει να εφαρμόζεται συμπτωματική θεραπεία των παρατηρουμένων διαταραχών (πεπτικών, ισοζυγίου ύδατος-ηλεκτρολυτών). Έχει αναφερθεί μία περίπτωση ενός μεγαλακρικού ασθενή 52 ετών με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη και υπέρτασης, ο οποίος από παραδρομή ελάμβανε ενέσεις Somatuline 30mg κάθε ημέρα επί δύο μήνες. Δεν αναφέρθηκαν συμπτώματα ή φαρμακολογικά σημεία υπερδοσολογίας, αλλά μία εβδομάδα μετά από την τελευταία ένεση ο ασθενής υπέστη καρδιακό έμφραγμα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Υποθαλαμική ορμόνη, ανάλογο σωματοστατίνης.

Κωδικός ATC H01CB03

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Όπως η φυσική σωματοστατίνη, το lanreotide είναι πεπτίδιο που αναστέλλει πολλούς ενδοκρινικούς, νευροενδοκρινικούς, εξωκρινικούς και παρακρινικούς μηχανισμούς. Παρουσιάζει υψηλή συγγένεια με τους περιφερικούς υποδοχείς σωματοστατίνης (υποφυσιακούς και παγκρεατικούς). Απεναντίας η συγγένειά του με τους κεντρικούς υποδοχείς είναι πολύ ασθενέστερη. Το γεγονός αυτό προσδίδει μία καλή εξειδίκευση της δράσης, τόσο σε επίπεδο έκκρισης της αυξητικής ορμόνης όσο και σε επίπεδο έκκρισης των πεπτικών ορμονών. Το lanreotide είναι σαφέστατα πιο δραστικό από την φυσική σωματοστατίνη και παρουσιάζει διάρκεια δράσης πολύ πιο παρατεταμένη. Επιπροσθέτως, η αξιοσημείωτη εκλεκτικότητα για την έκκριση της αυξητικής ορμόνης, σε σχέση με την ινσουλίνη, προσδιορίζει ένα προϊόν προσαρμοσμένο στην θεραπεία της μεγαλακρίας. Επίσης, με την αναστολή έκκρισης της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH), το lanreotide επαναφέρει στο φυσιολογικό την θυρεοειδική λειτουργία σε ασθενείς με αδένωμα της υπόφυσης που εκκρίνει TSH.

Εξάλλου η κατασταλτική δράση του lanreotide επί της εξωκρινούς μοίρας του πεπτικού, των ορμονών του πεπτικού και των μηχανισμών κυτταρικού πολλαπλασιασμού είναι ιδιαίτερα σημαντική, όσον αφορά την εφαρμογή του στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με νευροενδοκρινείς όγκους του πεπτικού κυρίως των καρκινοειδών.

Κατά τη διάρκεια μιας τυχαιοποιημένης, διπλής τυφλής κλινικής μελέτης που περιλάμβανε ασθενείς με συρίγγια πεπτικού, το 64,8% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν μία Ε.Μ. ένεση lanreotide παρατεταμένης αποδέσμευσης 30 mg απάντησε στη θεραπεία (δηλ. παρουσίασε μείωση του όγκου παροχής του συριγγίου τουλάχιστον 50% εντός 72 ωρών) έναντι 37,7% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε αυτή την υποομάδα ασθενών οι οποίοι απάντησαν και με συνέχιση της θεραπείας (μία Ε.Μ. ένεση κάθε 10 ημέρες), ο μέσος χρόνος σύγκλισης των συριγγίων σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν lanreotide παρατεταμένης αποδέσμευσης 30 mg ήταν 14 ημέρες, έναντι 17 ημερών σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο. Το 87,5% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν lanreotide παρουσίασε σύγκλιση των συριγγίων μετά από μόνον 2 ενέσεις.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η κινητική απορρόφηση του Lanreotide του SOMATULINE 30 mg, χορηγούμενου ενδομυϊκά σε υγιείς εθελοντές, χαρακτηρίζεται από μία αρχική φάση γρήγορης απελευθέρωσης που αντιστοιχεί στην αποδέσμευση του πεπτιδίου από την επιφάνεια των μικροσφαιριδίων με τις οποίες είναι συνδεδεμένο, στη συνέχεια δε από μία δεύτερη φάση απελευθέρωσης που ακολουθεί μία αργή μείωση.

Η πρώτη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max} : $6,8 \pm 3,8 \mu\text{g/l}$) επέρχεται σε $1,4 \pm 0,8$ ώρες και η δεύτερη (C_{max} : $2,5 \pm 0,9 \mu\text{g/l}$) σε $1,9 \pm 1,8$ ημέρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι $46,1 \pm 16,7\%$.

Ο μέσος χρόνος καθίζησης είναι $8,0 \pm 1,0$ ημέρες και ο φαινόμενος χρόνος

ημίσειας ζωής $5,2 \pm 2,5$ ημέρες, επιβεβαιώνοντας την παρατεταμένη δράση του προϊόντος.

Στον μεγαλακρικό ασθενή το φαρμακοκινητικό προφίλ είναι συγκρίσιμο και τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης και του IGF-1 είναι σημαντικά καθηλωμένα για περίοδο το λιγότερο 14 ημερών μετά τη χορήγηση.

Κατά τις επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις στη διάρκεια περισσότερων μηνών δεν προέκυψε συσσώρευση του προϊόντος.

Οι μελέτες συσχέτισης του Lanreotide με τα συστατικά του αίματος δείχνουν ότι οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις είναι ελάχιστα πιθανές σε αυτό το επίπεδο.

5.3. Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Τοξικολογικές μελέτες στα ζώα δεν έδειξαν ειδική τοξικότητα του μορίου. Τα φαινόμενα που παρατηρούνται συνδέονται με τις φαρμακολογικές ιδιότητες του προϊόντος επί του ενδοκρινικού συστήματος.

Υπάρχουν επίσης αναφορές στα λήμματα 4.4. και 4.6. του κειμένου.

Η απορρόφηση του προϊόντος είναι πλήρης σε 45-60 ημέρες για το Somatuline 30 mg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Κατάλογος με τα έκδοχα

Φιαλίδιο κόνεως: Copolymere (lactide – glycolide), Mannitol, Carmellose Sodium, Polysorbate.

Φύσιγγα διαλύτου :

Mannitol, Ύδωρ ενεσίμων μορφών.

6.2. Ασυμβατότητες

Η κόνις πρέπει να ανασυσταθεί αμέσως πριν από τη χρήση, χρησιμοποιώντας αποκλειστικά τον διαλύτη που ευρίσκεται μέσα στην συσκευασία.

6.3. Διάρκεια ζωής

24 μήνες

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Διατηρείται σε θερμοκρασία μεταξύ $+ 2^{\circ} \text{C}$ και $+ 8^{\circ} \text{C}$ (εντός ψυγείου).

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο με υπόλευκη σκόνη, μια σύριγγα, 2 αποστειρωμένες βελόνες και 1 φύσιγγα με 2 ml διαλύτου.

6.6. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Η ανασύσταση του λυόφιλου με τον ειδικό διαλύτη πρέπει να γίνεται αμέσως πριν την ένεση, ανακινώντας το φιαλίδιο ελαφρά 20 έως 30 φορές, έως ότου επιτευχθεί ένα ομογενές γαλακτώδες διάλυμα.

Το διάλυμα αυτό δεν πρέπει να αναμειχθεί με άλλα φάρμακα.

Οι οδηγίες περιγράφονται λεπτομερώς στο φύλλο οδηγιών.

6.7. Ονομασία και μόνιμη έδρα του Υπευθύνου Κυκλοφορίας

IPSEN ΕΠΕ, Αγ. Δημητρίου 63, 17456 ΑΛΙΜΟΣ, ΑΘΗΝΑ

Τηλ: 210 9843324 – Fax: 210 9887911

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

67841/09/11-02-2010

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

22-08-1996 / 11-02-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11-02-2010