

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

PROPESS® 10 mg, σύστημα ενδοκολπικής χορήγησης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σύστημα ενδοκολπικής χορήγησης αποτελείται από ένα μη βιοδιασπώμενο πολυμερές σύστημα απελευθέρωσης του φαρμάκου που περιέχει 10 mg δινοπροστόνης (Prostaglandin E₂), η οποία βρίσκεται σε διασπορά στη μήτρα του συστήματος.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σύστημα ενδοκολπικής χορήγησης.

Το Propess φέρεται υπό τη μορφή λεπτού, επιπέδου ημιδιαφανούς πολυμερικού ενδοκολπικού συστήματος χορήγησης, ορθογωνίου σχήματος με στρογγυλεμένες γωνίες που περιέχεται σε ένα υπό μορφήν πλέγματος, σύστημα ανακτήσεως από πολυεστέρα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Έναρξη της ωρίμανσης του τραχήλου της μήτρας σε τελειομήνους εγκύους (από την 38η εβδομάδα της κύησης).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ένα σύστημα ενδοκολπικής χορήγησης εισάγεται βαθιά στον οπίσθιο θόλο του κολεού.

Εάν εντός 24ώρου η ωρίμανση του τραχήλου της μήτρας είναι ανεπαρκής, το σύστημα ενδοκολπικής χορήγησης πρέπει να απομακρύνεται.

Συνιστάται να μεσολαβεί διάστημα τουλάχιστον 30 λεπτών πριν την έναρξη ενδοφλεβίου χορήγησης ωκυτοκίνης μετά την απομάκρυνση του συστήματος ενδοκολπικής χορήγησης.

Τοποθέτηση

Το Propess πρέπει να βγαίνει από τον καταψύκτη λίγο πριν την τοποθέτησή του.

Το σύστημα ενδοκολπικής χορήγησης πρέπει να εισάγεται βαθιά στον οπίσθιο θόλο του κολεού με την βοήθεια μικρής ποσότητας υδατοδιαλυτού λιπαντικού προς διευκόλυνση της εισαγωγής. Μετά την εισαγωγή του συστήματος ενδοκολπικής χορήγησης, η ταινία που βοηθά στην απομάκρυνσή του, μπορεί να κοπεί με ψαλίδι, αφού βεβαιωθούμε ότι παρέμεινε αρκετά μεγάλου μήκους ταινία εκτός του κόλπου ώστε να διευκολύνεται η απομάκρυνση του συστήματος. Δεν θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια να αναδιπλωθεί η άκρη της ταινίας μέσα στον κόλπο, επειδή αυτό θα δυσχεράνει την απομάκρυνση.

Η ασθενής θα πρέπει να παραμείνει σε κατάκλιση 20-30 λεπτά μετά την εισαγωγή. Επειδή η δινοπροστόνη θα συνεχίσει να απελευθερώνεται σταδιακά επί 24 ώρες, είναι πολύ σημαντικό να ελέγχονται οι συστολές της μήτρας και η κατάσταση του εμβρύου σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Απομάκρυνση

Το σύστημα ενδοκολπικής χορήγησης μπορεί να αφαιρεθεί εύκολα και γρήγορα με ήπια έλξη της ταινίας απομακρύνσεως.

Είναι απαραίτητο να απομακρύνεται το σύστημα ενδοκολπικής χορήγησης προκειμένου να τερματισθεί η απελευθέρωση του φαρμάκου όταν η ωρίμανση του τραχήλου κρίνεται επαρκής ή για οποιοδήποτε από τους κατωτέρω λόγους:

1. Έναρξη του τοκετού: Όταν είναι επιθυμητή η πρόκληση τοκετού με χορήγηση Propess η έναρξη του τοκετού ορίζεται ως η παρουσία περιοδικών επώδυνων συστολών της μήτρας ανά τρίλεπτο, ασχέτως μεταβολών του τραχήλου. Σε δύο σημεία θα πρέπει να δοθεί προσοχή:
 - (i) Όταν εγκατασταθούν περιοδικές επώδυνες συστολές της μήτρας με χορήγηση Propess η έντασή τους και η συχνότητά τους δεν θα μειωθούν, εφόσον το Propess παραμένει στη θέση του, επειδή θα συνεχίζεται η απελευθέρωση δινοπροστόνης.
 - (ii) Ασθενείς, ιδιαίτερα πολύτοκοι, μπορεί να εμφανίσουν περιοδικές επώδυνες συστολές της μήτρας χωρίς εμφανή μεταβολή του τραχήλου. Εξάλειψη και διαστολή του τραχήλου μπορεί να μην εκδηλωθούν μέχρις ότου εγκατασταθεί δραστηριότητα της μήτρας. Εξαιτίας αυτού, όταν εγκατασταθούν περιοδικές επώδυνες συστολές της μήτρας με το Propess στη θέση του, αυτό θα πρέπει να απομακρύνεται, ασχέτως της κατάστασης του τραχήλου προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος της υπερτονίας.
2. Αυτόματη ρήξη των υμένων ή αμνιοτομία.
3. Υπόνοια υπερσυσταλτικότητας ή υπέρτονων συστολών της μήτρας.
4. Όταν υπάρχει ένδειξη δυσφορίας του εμβρύου.
5. Ένδειξη ότι η μητέρα έχει εκδηλώσει ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στη δινοπροστόνη, όπως ναυτία, έμετος, υπόταση ή ταχυκαρδία.
6. Τουλάχιστον 30 λεπτά πριν την έναρξη ενδοφλεβίας χορήγησης ωκυτοκίνης.

Το άνοιγμα στη μία πλευρά του συστήματος ανάκτησης (απομάκρυνσης), επιτρέπει στον παρασκευαστή να εγκλείσει το σύστημα ενδοκολπικής χορήγησης μέσα στη συσκευή ανάκτησης κατά τη διαδικασία παραγωγής. Το σύστημα ενδοκολπικής χορήγησης δεν θα πρέπει ΠΟΤΕ να αφαιρείται από το σύστημα ανακτήσεως.

Όταν το προϊόν αφαιρείται από τον κόλπο, θα έχει διογκωθεί κατά 2-3 φορές σε σχέση με το αρχικό του μέγεθος και θα είναι μαλακό.

4.3 Αντενδείξεις

Το Propess δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ή να παραμένει στη θέση του:

1. Όταν ο τοκετός έχει αρχίσει.
2. Όταν χορηγούνται ωκυτοκικά φάρμακα.
3. Όταν οι παρατεταμένες συστολές της μήτρας θεωρούνται απρόσφορες, όπως π.χ. σε ασθενείς:
 - α. που έχουν υποστεί σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις της μήτρας (π.χ. καισαρική τομή, εγχείρηση στο μυομήτριο, βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)
 - β. που παρουσιάζουν δυσαναλογία κεφαλής εμβρύου και πυέλου της εγκύου
 - γ. όπου η προβολή του εμβρύου είναι ανώμαλη
 - δ. όπου υπάρχει υποψία ή κλινική ένδειξη δυσφορίας του εμβρύου
 - ε. που είχαν περισσότερους από τρεις τελειόμηνους τοκετούς
 - στ. που έχουν υποστεί σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις ή ρήξη του τραχήλου της μήτρας
4. Όταν υφίσταται ενεργός φλεγμονώδης νόσος της πυέλου, εκτός εάν έχει προηγηθεί επαρκούς θεραπείας.
5. Όταν υφίσταται γνωστή υπερευαισθησία στη δινοπροστόνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
6. Σε περίπτωση προδρομικού πλακούντος ή ανεξήγητης κολπικής αιμορραγίας κατά την τρέχουσα εγκυμοσύνη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Θα πρέπει να γίνεται προσεκτική εκτίμηση της κατάστασης του τραχήλου της μήτρας πριν τη χρήση του Propess. Μετά την εισαγωγή, θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά η δραστηριότητα της μήτρας και η κατάσταση του εμβρύου. Το Propess θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όπου υπάρχουν διαθέσιμες εγκαταστάσεις για συνεχή παρακολούθηση του εμβρύου και της μήτρας. Εάν υπάρχει υπόνοια για επιπτώσεις στη μητέρα ή στο έμβρυο ή εάν εκδηλωθούν ανεπιθύμητες αντιδράσεις, το σύστημα ενδοκολπικής χορήγησης θα πρέπει να απομακρύνεται από τον κόλπο.

Η εμπειρία με Propess σε ασθενείς με ρήξη υμένων είναι περιορισμένη. Επομένως, το Propess θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτές τις ασθενείς. Επειδή η απελευθέρωση της δινοπροστόνης από το σύστημα ενδοκολπικής χορήγησης μπορεί να επηρεασθεί παρουσία αμνιοτικού υγρού, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στη δραστηριότητα της μήτρας και την κατάσταση του εμβρύου.

Το Propess θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό υπέρτονίας της μήτρας, γλαυκώματος ή άσθματος.

Η θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος της ασπιρίνης, θα πρέπει να διακόπτεται πριν τη χορήγηση δινοπροστόνης.

Εάν οι συστολές της μήτρας είναι παρατεταμένες ή έντονες, υπάρχει πιθανότητα υπέρτονίας ή ρήξης της μήτρας και το σύστημα ενδοκολπικής χορήγησης θα πρέπει να απομακρύνεται αμέσως.

Ρήξη της μήτρας έχει αναφερθεί με χρήση Propess κυρίως σε ασθενείς στις οποίες αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Επομένως, το Propess δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό προηγούμενων καισαρικών τομών ή σοβαρών χειρουργικών επεμβάσεων της μήτρας, δεδομένου του δυνητικού κινδύνου ρήξεως της μήτρας και των σχετικών επιπλοκών του τοκετού.

Το Propess θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε περίπτωση πολυδυνάμων κύσεων. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε περιπτώσεις πολυδυνάμων κύσεων.

Δεύτερη δόση Propess δεν συνιστάται επειδή οι επιπτώσεις μιας δεύτερης δόσης δεν έχουν μελετηθεί.

Η χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς με νόσους οι οποίες θα μπορούσαν να επηρεάσουν τον μεταβολισμό ή την απέκκριση της δινοπροστόνης, π.χ. πνευμονική, ηπατική ή νεφρική νόσο, δεν έχει μελετηθεί ειδικότερα. Η χρήση του σ' αυτές τις ασθενείς δεν συνιστάται.

Γυναίκες ηλικίας άνω των 35 (αλλά και νεότερες γυναίκες), γυναίκες με επιπλοκές της εγκυμοσύνης όπως διαβήτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, υψηλή πίεση και υποθυροειδισμό, και γυναίκες με ηλικία κύησης άνω των 40 εβδομάδων, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση διάχυτης ενδοαγγειακής πήξεως μετά τον τοκετό. Αυτοί οι παράγοντες πιθανώς να ενισχύουν τον κίνδυνο εκδηλώσεως διάχυτης ενδοαγγειακής πήξεως σε γυναίκες στις οποίες γίνεται φαρμακευτική πρόκληση τοκετού (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως η δινοπροστόνη και η ωκυτοκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε αυτές τις γυναίκες. Στην αμέσως μετά τον τοκετό φάση, ο ιατρός θα πρέπει να παρακολουθεί προσεκτικά (τις γυναίκες) ώστε να ανακαλύψει εγκαίρως πρώιμα συμπτώματα αναπτυσσόμενης διάχυτης ενδοαγγειακής πήξεως (π.χ. ινωδόλυση).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι προσταγλανδίνες ενισχύουν την υπέρτονία της μήτρας που προκαλείται από ωκυτοκικά φάρμακα. Συνεπώς, το Propess δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με ωκυτοκικά φάρμακα.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Το Propess ενδείκνυται στην έναρξη της ωρίμανσης του τραχήλου της μήτρας σε τελειόμηνους εγκύους μόνο όταν ενδείκνυται η πρόκληση τοκετού.

Το Propess δε συνιστάται να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της πρώιμης ή άλλων φάσεων της κύησης ή της γαλουχίας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι σποραδικές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί σχετίζονται με την ενδοκολπική χορήγηση δινοπροστόνης.

Αλλαγές στο καρδιοτοκογράφημα και μη εξειδικευμένη δυσφορία του εμβρύου έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια και μετά από ενδοκολπική χορήγηση δινοπροστόνης. Αυξημένη δραστηριότητα της μήτρας με υπερσυσταλτικότητα της μήτρας με ή χωρίς δυσφορία του εμβρύου έχει αναφερθεί. Μεγαλύτερος κίνδυνος υπερσυσταλτικότητας της μήτρας υφίσταται εάν η πηγή της δινοπροστόνης, δεν απομακρυνθεί πριν τη χορήγηση ωκυτοκίνης επειδή οι προσταγλανδίνες είναι γνωστό ότι ενισχύουν τις υπερτονικές συστολές της μήτρας που προκαλούνται από ωκυτοκικά φάρμακα.

Συχνότητα	Οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Ανεπιθύμητες Ενέργειες (Προτιμώμενος όρος κατά MedDRA)
Συχνές (>1/100, <1/10)	Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου	Ανώμαλος τοκετός που επηρεάζει το έμβρυο Διαταραχές του καρδιακού ρυθμού του εμβρύου Σύνδρομο δυσφορίας του εμβρύου Υπερτονία της μήτρας
Μη συχνές (>1/1.000, <1/100)	Γαστρεντερικές διαταραχές	Ναυτία, έμετος, διάρροιες
Σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000)	Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου	Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη Ρήξη της μήτρας
Πολύ σπάνιες (<1/10.000) συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων	Διαταραχές του ανοσοποιητικού Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και των μαστών	Αναφυλακτικές αντιδράσεις Οίδημα των γεννητικών οργάνων

Σε πιλοτική μελέτη αποτελεσματικότητας, πέντε (4,9%) από τις 102 ασθενείς εμφάνισαν υπερσυσταλτικότητα. Από αυτές τρεις περιπτώσεις συνοδεύθηκαν από δυσφορία του εμβρύου. Από τις πέντε περιπτώσεις, οι τέσσερις εξαφανίσθηκαν μετά την απομάκρυνση του συστήματος ενδοκολπικής χορήγησης.

Σε αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (Post Marketing experience reports), ρήξη της

μήτρας έχει αναφερθεί σπάνια με τη χρήση Propess (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Αυξημένος κίνδυνος για εμφάνιση διάχυτης ενδοαγγειακής πήξεως μετά τον τοκετό, έχει αναφερθεί σε ασθενείς στις οποίες εφαρμόζεται φαρμακευτική πρόκληση τοκετού είτε με δινοπροστόνη είτε με ωκυτοκίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Η προσταγλανδίνη E₂ είναι γνωστό ότι ευθύνεται για την διαβατότητα του βοτάλειου πόρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά κυανώσεως («μπλε μωρά») στη νεογνική ηλικία μετά τη χρήση Propess.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία ή υπερευαισθησία, μπορεί να οδηγήσουν σε υπερσυσταλτικότητα του μυομητρίου ή δυσφορία του εμβρύου. Το σύστημα ενδοκολπικής χορήγησης Propess θα πρέπει να αφαιρείται αμέσως και η ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με το ισχύον πρωτόκολλο του νοσοκομείου.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ωκυτοκικά, κωδικός ATC: G02A D02

Η προσταγλανδίνη E₂ (PGE₂) είναι μία ουσία που ανευρίσκεται φυσιολογικά σε χαμηλές συγκεντρώσεις στους περισσότερους ιστούς του σώματος. Λειτουργεί ως τοπική ορμόνη.

Η προσταγλανδίνη E₂ παίζει σημαντικό ρόλο στη σύνθετη διαδικασία των βιοχημικών και λειτουργικών μεταβολών που επιτελούνται κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης του τραχήλου της μήτρας. Η ωρίμανση του τραχήλου της μήτρας προϋποθέτει εκσεσημασμένη χάλαση των λείων μυϊκών ινών του τραχήλου της μήτρας, του οποίου η δομή πρέπει να μετασχηματισθεί από άκαμπτη σε μαλακή και διεσταλμένη, για να επιτρέψει στο έμβρυο να διέλθει από τον γεννητικό σωλήνα. Αυτή η διαδικασία εμπλέκει την ενεργοποίηση του ενζύμου κολαγεννάση, που είναι υπεύθυνη για τη αποικοδόμηση του κολλαγόνου.

Η τοπική χορήγηση δινοπροστόνης στον τράχηλο έχει ως αποτέλεσμα την ωρίμανση του τραχήλου, η οποία ακολούθως επάγει τα επόμενα στάδια τα οποία ολοκληρώνουν τον τοκετό.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η προσταγλανδίνη E₂ μεταβολίζεται ταχέως στον ιστό στον οποίο συντίθεται. Ποσότητες που τυχόν δεν αδρανοποιούνται τοπικά, αποβάλλονται ταχέως από την κυκλοφορία με χρόνο ημιζωής που υπολογίζεται σε 1-3 λεπτά.

Δεν είναι δυνατόν να τεκμηριωθεί σχέση μεταξύ της απελευθέρωσης PGE₂ και της συγκέντρωσης του μεταβολίτη της, PGE_m, στο πλάσμα. Δεν μπορεί να υπολογισθεί η συνεισφορά της ενδογενούς και της εξωγενούς PGE₂ στη συγκέντρωση της PGE_m στο πλάσμα.

Η δεξαμενή των 10 mg δινοπροστόνης χρησιμεύει στο να διατηρεί ελεγχόμενη και σταθερή απελευθέρωση. Ο ρυθμός απελευθέρωσης είναι περίπου 0,3 mg δινοπροστόνης ανά ώρα επί 24 ώρες σε γυναίκες με ακέραιους υμένες ενώ η απελευθέρωση είναι κάπως μεγαλύτερη και περισσότερο ευμετάβλητη σε γυναίκες με πρόωρη ρήξη υμένων. Το Propess απελευθερώνει δινοπροστόνη στον τραχηλικό ιστό σταθερά και με ρυθμό ο οποίος επιτρέπει τη ωρίμανση του τραχήλου να ολοκληρωθεί, προσφέροντας ταυτόχρονα την ευχέρεια να απομακρυνθεί η πηγή της δινοπροστόνης, όταν ο γιατρός αποφασίσει ότι η ωρίμανση του τραχήλου έχει ολοκληρωθεί ή ο τοκετός έχει αρχίσει, γεγονός το οποίο υποδεικνύει ότι δεν απαιτείται περαιτέρω χορήγηση δινοπροστόνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Προκλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η δινοπροστόνη είναι μία τοπικώς δρώσα ουσία που αδρανοποιείται ταχέως και επομένως δεν έχει σημαντική συστηματική τοξικότητα.

Τα πολυμερή υδρογέλης/πολυεστέρα (Hydrogel/polyester polymers), είναι αδρανή συστατικά με καλή τοπική ανοχή.

Η τοξική επίδραση των πολυμερών στην αναπαραγωγική λειτουργία, η γενετοξικότητα ή το καρκινογόνο δυναμικό δεν έχουν διερευνηθεί, όμως η συστηματική έκθεση είναι αμελητέα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πλέγμα πολυαιθυλενογλυκόλης (υδρογέλη)
Νήματα πολυεστέρα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην κατάψυξη. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάθε σύστημα ενδοκοιλιακής χορήγησης Propess φέρεται σε ξεχωριστό σφραγισμένο φακελλίδιο αλουμινίου/πολυαιθυλενίου σε χάρτινο κουτί.

Συσκευασία του 1 συστήματος ενδοκοιλιακής χορήγησης.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Το Propess πρέπει να βγαίνει από τον καταψύκτη λίγο πριν την τοποθέτησή του.

Μετά τη χρήση θα πρέπει να χειρίζεται ως νοσοκομειακό απόβλητο.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

FERRING ΕΛΛΑΣ ΑΕ
Γκύζη 3
151 25 Μαρούσι
Τηλ. 210 68 43 449

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

11556/21-2-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

02/2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ