

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Bicalut, 150 mg/tab, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δραστική ουσία: bicalutamide

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg bicalutamide.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη (T_3 - T_4 , οποιαδήποτε N, M0; T_1 - T_2 , N+, M0), το Bicalut 150mg ενδείκνυται ως άμεση θεραπεία χορηγούμενο είτε μόνο του, είτε με συμπληρωματικά σε ριζική προστατεκτομή ή ακτινοθεραπεία (βλ. λήμμα 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες)

Το Bicalut 150mg ενδείκνυται επίσης για την αντιμετώπιση ασθενών με τοπικά προχωρημένο μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, στους οποίους ο χειρουργικός ευνουχισμός ή άλλη ιατρική παρέμβαση δεν θεωρούνται κατάλληλοι ούτε αποδεκτοί χειρισμοί.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες άνδρες συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων: Η δοσολογία είναι ένα δισκίο των 150 mg, λαμβανόμενο από το στόμα μία φορά την ημέρα.

Το Bicalut 150 mg πρέπει να λαμβάνεται συνεχώς για δύο τουλάχιστον χρόνια, εκτός εάν ο ασθενής παρουσιάσει σημεία εξέλιξης της νόσου.

Νεφρική Ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Ηπατική Ανεπάρκεια: Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια. Αυξημένη συσσώρευση του φαρμάκου μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. λήμμα 4.4 «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

4.3 Αντενδείξεις

Το Bicalut 150mg αντενδείκνυται στις γυναίκες και τα παιδιά.

Το Bicalut 150mg δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Αντενδείκνυται η συγχορήγηση Bicalut 150mg με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη ή σιζαπρίδη (βλ. λήμμα 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η bicalutamide μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ. Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η αποβολή της μπορεί να είναι βραδύτερη σε άτομα με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια και αυτό μπορεί να

οδηγήσει σε αυξημένη συσσώρευση της bicalutamide. Επομένως το Bicalut 150mg πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ηπατικών μεταβολών θα πρέπει να γίνεται περιοδικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας. Τα περισσότερα περιστατικά αναμένεται να εμφανισθούν στους 6 πρώτους μήνες της θεραπείας με Bicalut.

Σοβαρές ηπατικές αλλαγές παρατηρήθηκαν σπάνια με τη bicalutamide 150mg (βλ. λήμμα 4.8 «Ανεπιθύμητες Ενέργειες»). Η θεραπεία με Bicalut 150mg θα πρέπει να διακοπεί εάν οι αλλαγές είναι σοβαρές.

Σε ασθενείς που εμφανίζουν αντικειμενικώς εξέλιξη της νόσου, που συνοδεύεται από αυξημένη τιμή PSA, θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με Bicalut.

Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συγχρησιμοποιείται η bicalutamide με φάρμακα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP 3A4 (βλ. λήμμα 4.3 «Αντενδείξεις» και λήμμα 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»), καθώς έχει παρατηρηθεί ότι αναστέλλει τη δράση του κυτοχρώματος P450 (CYP 3A4).

Οι ασθενείς με ευαισθησία στη λακτόζη, θα πρέπει να γνωρίζουν ότι κάθε δισκίο Bicalut 150mg περιέχει 188 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η R-bicalutamide είναι αναστολέας του CYP 3A4 με μικρότερο ανασταλτικό αποτέλεσμα στη δραστηριότητα των CYP 2C9, 2C19 και 2D6. Μολονότι στις κλινικές μελέτες που χρησιμοποιήθηκε η αντιτυρίνη σαν δείκτης της δραστηριότητας του κυτοχρώματος P450 (CYP) δεν παρατηρήθηκε πιθανή αλληλεπίδραση της bicalutamide με κάποιο φάρμακο, η μέση έκθεση της μιδαζολάμης (AUC) αυξήθηκε μέχρι 80% μετά από συγχρησίση με bicalutamide για 28 ημέρες. Για φάρμακα με μικρό θεραπευτικό εύρος μια τέτοια αύξηση θα μπορούσε να έχει σημασία.

Για το λόγο αυτό αντενδείκνυται η συγχρησίση με τερφεναδίνη, αστεμιζόλη και σιζαπρίδη και απαιτείται προσοχή όταν συγχρησιμοποιείται η bicalutamide με ουσίες όπως κυκλοσπορίνη και αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου. Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσολογίας για τα φάρμακα αυτά, ειδικότερα αν υπάρχει ένδειξη ενίσχυσης του αποτελέσματος ή αύξησης των ανεπιθύμητων ενεργειών. Για την κυκλοσπορίνη συνιστάται, μετά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με bicalutamide, να ελέγχονται προσεκτικά οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα και η κλινική κατάσταση.

Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνταγογραφείται η bicalutamide μαζί με άλλα φάρμακα που μπορεί να αναστείλουν την οξειδωση του φαρμάκου π.χ σιμετιδίνη και κετοκοναζόλη. Θεωρητικά, αυτό μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις της bicalutamide στο πλάσμα, που θα μπορούσαν ίσως να οδηγήσουν σε αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η bicalutamide μπορεί να εκτοπίσει το κουμαρινικό αντιπηκτικό, βαρφαρίνη, από τις θέσεις σύνδεσής του με τις πρωτεΐνες. Συνιστάται επομένως στις περιπτώσεις που χορηγείται bicalutamide 150mg σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη κουμαρινικά αντιπηκτικά, να παρακολουθείται στενά, ο χρόνος προθρομβίνης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Η bicalutamide αντενδεικνύεται στις γυναίκες και δεν πρέπει να χορηγείται σε εγκύους ή γυναίκες που θηλάζουν

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με BICALUT δεν έχει παρατηρηθεί καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η φαρμακολογική δράση της bicalutamide μπορεί να προκαλέσει κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σ' αυτές περιλαμβάνονται οι παρακάτω:

Πολύ συχνές (>10%):

Γυναικομαστία, ευαισθησία των μαστών. Η πλειονότητα των ασθενών που έλαβαν bicalutamide 150mg ως μονοθεραπεία, εμφάνισαν γυναικομαστία και / ή μαστοδυνία. Στις μελέτες τα συμπτώματα αυτά θεωρήθηκαν ως σοβαρά σε ποσοστό έως και 5% ασθενών. Η γυναικομαστία πιθανώς να μην υποχωρεί αυτόματα μετά την διακοπή της θεραπείας, ιδιαίτερα μετά από παρατεταμένη θεραπεία.

Συνήθεις ή συχνές (≥1% και < 10%):

Εξάψεις, κνησμός, αδυναμία, αλωπεκία, επανατριχοφυΐα, ξηροδερμία, μείωση της libido, ναυτία, ανικανότητα και αύξηση του σωματικού βάρους.

Ασυνήθεις ή μη συχνές (≥0.1% και <1%):

Κοιλιακό άλγος, κατάθλιψη, δυσπεψία, αιματοουρία και διάμεση πνευμονοπάθεια.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος και κνίδωσης.

Ηπατικές μεταβολές (αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών, χολόσταση και ίκτερος), οι οποίες είναι σπάνια σοβαρές. Οι αλλαγές αυτές ήταν συχνά παροδικές και αναστέλλονταν ή βελτιώνονταν με τη συνέχιση της θεραπείας ή μετά τη διακοπή της. Πολύ σπάνια σε ασθενείς που έλαβαν bicalutamide παρατηρήθηκε ηπατική ανεπάρκεια, αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιατή σχέση με βεβαιότητα. Περιοδικός έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να γίνει κατά την κρίση του γιατρού (βλ. λήμμα 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία στον άνθρωπο. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο και η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική. Η αιμοδιύληση μπορεί να μη βοηθήσει, καθώς η bicalutamide συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες και δεν ανευρίσκεται αναλλοίωτη στα ούρα. Συνιστάται η γενική υποστηρικτική αγωγή, συμπεριλαμβανομένου συχνού ελέγχου των ζωτικών σημείων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Αντιανδρογόνο, κωδικός ATC: L02B B03

Η bicalutamide είναι ένα μη - στεροειδές αντιανδρογόνο χωρίς άλλη ενδοκρινική δράση. Συνδέεται με τους φυσιολογικούς (ανεπηρέαστους - wild type) υποδοχείς των ανδρογόνων χωρίς να ενεργοποιεί την έκφραση γονιδίων και επομένως αναστέλλει τη διέγερση των ανδρογόνων. Η αναστολή αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την υποχώρηση των προστατικών όγκων. Κλινικά, σε μια υποομάδα ασθενών, η διακοπή της θεραπείας με bicalutamide μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση του «συνδρόμου στέρησης αντιανδρογόνων».

Η bicalutamide 150mg ως θεραπεία για ασθενείς με εντοπισμένο (T₁-T₂, No ή Nx, M0) ή τοπικά προχωρημένο (T₃-T₄, οποιαδήποτε (N), M0; T₁-T₂, N+, M0) μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη μελετήθηκε σε μία συνδυασμένη ανάλυση τριών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών σε 8113 ασθενείς, στους οποίους το φάρμακο χορηγήθηκε ως άμεση ορμονική θεραπεία ή συμπληρωματικά σε ριζική προστατεκτομή ή ακτινοθεραπεία. Σε διάστημα 5.4 ετών κατά μέσο όρο παρακολούθησης των ασθενών παρατηρήθηκε η αντικειμενική εξέλιξη της νόσου στο 19,7% και 23.6% του συνόλου των ασθενών που έλαβαν bicalutamide ή εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Στην υποομάδα των ασθενών με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι δεν αντιμετωπίστηκαν με ριζική προστατεκτομή ή ακτινοθεραπεία ή χορήγηση bicalutamide 150mg ως άμεση θεραπεία μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο της αντικειμενικής εξέλιξης της νόσου (Πηλίκο

Κινδύνου HR= 0,53; 95% CI 0.42 έως 0.65).

Μια στατιστικά σημαντική μείωση στον κίνδυνο αντικειμενικής εξέλιξης της νόσου παρατηρήθηκε επίσης στην υποομάδα των ασθενών με τοπικά προχωρημένη νόσο που έλαβαν bicalutamide 150mg συμπληρωματικά σε ριζική προστατεκτομή ή ακτινοθεραπεία (HR=0,67%; 95% CI 0.56 έως 0.82).

Μείωση του κινδύνου αντικειμενικής εξέλιξης της νόσου παρατηρήθηκε στις περισσότερες ομάδες ασθενών, ήταν όμως πιο έκδηλη στους ασθενείς με μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου. Επομένως ο ιατρός μπορεί να αποφασίσει ότι η βέλτιστη ιατρική πρακτική για ένα ασθενή με χαμηλό κίνδυνο εξέλιξης της νόσου είναι να αναβληθεί η ορμονική θεραπεία, έως ότου εμφανισθούν σημεία εξέλιξης της νόσου.

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συνολική επιβίωση με θνησιμότητα 15.2% (HR=1,03; 95% CI 0.92 έως 1.15). Εντούτοις, παρατηρήθηκε κάποια τάση κατά την ανάλυση της υπό έρευνα υποομάδας ασθενών που έλαβε bicalutamide ως άμεση μονοθεραπεία.

- Στους ασθενείς με εντοπισμένη νόσο που έλαβαν bicalutamide ως μονοθεραπεία παρατηρήθηκε μια τάση μείωσης της επιβίωσης συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν placebo (HR=1,23; 95% CI 1.00 έως 1.50). Λαμβάνοντας υπόψη το παραπάνω, σ' αυτή την ομάδα ασθενών το προφίλ οφέλους / ασφαλείας για τη χορήγηση του bicalutamide δεν θεωρείται ευνοϊκό.
- Στους ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο παρατηρήθηκε μια τάση βελτίωσης της επιβίωσης για το bicalutamide συγκριτικά με το placebo. (HR=0.81; 95% CI; 0.63 έως 1.04).
- Στην ομάδα των ασθενών που έλαβε bicalutamide ως συμπληρωματική θεραπεία, τα δεδομένα επιβίωσης δεν είναι πλήρως διαθέσιμα. Μετά από διάστημα παρακολούθησης 5.4 ετών δεν παρατηρήθηκε εμφανής διαφορά.

Σε ένα άλλο πρόγραμμα κλινικών δοκιμών, η αποτελεσματικότητα του bicalutamide 150mg για την αντιμετώπιση ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, στους οποίους ενδείκνυται άμεση ορμονική θεραπεία, αποδείχθηκε σε μια συνδυασμένη ανάλυση στοιχείων από 2 μελέτες με 480 ασθενείς με μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, χωρίς προηγούμενη θεραπεία, με ποσοστό θνησιμότητας 56% και μέση περίοδο παρακολούθησης 6.3 χρόνια, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην επιβίωση, ανάμεσα στη θεραπεία με bicalutamide και τον ευνουχισμό (hazard ratio=1.05 [CI 0.81 έως 1.36]). Εντούτοις, η ισοδυναμία των δύο θεραπειών δεν μπορεί να συναχθεί στατιστικά.

Σε μια συνδυασμένη ανάλυση στοιχείων από δύο μελέτες με 805 ασθενείς με μεταστατική νόσο, οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία προηγουμένως, με ποσοστό θνησιμότητας 43% το bicalutamide 150mg αποδείχθηκε ότι ήταν λιγότερο αποτελεσματικό από τον ευνουχισμό, ως προς την επιβίωση (hazard ratio=1.30[CI 1.04 έως 1.65]), με μια αριθμητική διαφορά στον υπολογισθέντα χρόνο έως και τον θάνατο 42 ημέρες (6 εβδομάδες) σε σχέση με μέσο χρόνο επιβίωσης 2 ετών.

Η bicalutamide είναι ρακεμική ένωση και η αντιανδρογονική της δράση εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά στο (R)-εναντιομερές.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η απορρόφηση της bicalutamide είναι καλή μετά τη χορήγηση από το στόμα. Δεν υπάρχουν στοιχεία κάποιας κλινικά σημαντικής επίδρασης της τροφής στη βιοδιαθεσιμότητα.

Το (S)-εναντιομερές αποβάλλεται ταχέως σε σχέση με το (R)-εναντιομερές, το οποίο έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 1 εβδομάδα.

Σε καθημερινή χορήγηση bicalutamide 150mg, το (R)-εναντιομερές συσσωρεύεται περίπου 10 φορές στο πλάσμα, σε σχέση με τα επίπεδα που προκύπτουν μετά από εφάπαξ χορήγηση, ως αποτέλεσμα της μεγάλης ημίσειας ζωής του.

Συγκεντρώσεις στο πλάσμα περίπου 22 µg/ml σε σταθεροποιημένη κατάσταση παρατηρούνται για το

(R)-εναντιομερές, κατά τη χορήγηση δόσεων 150mg ημερησίως. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση το υπερισχύον δραστικό (R)-εναντιομερές αποτελεί το 99% του συνόλου των κυκλοφορούντων εναντιομερών.

Η φαρμακοκινητική του (R)-εναντιομερούς δεν επηρεάζεται από την ηλικία, τη νεφρική ανεπάρκεια ή την ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Υπάρχουν στοιχεία σύμφωνα με τα οποία στα άτομα με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, το (R)-εναντιομερές αποβάλλεται βραδύτερα από το πλάσμα.

Η bicalutamide συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες (το ρακεμικό μίγμα σε ποσοστό 96%, το R-εναντιομερές σε ποσοστό >99%) και μεταβολίζεται εκτεταμένα (μέσω οξείδωσης και μετατροπής σε γλυκουρονίδια). Οι μεταβολίτες του αποβάλλονται μέσω των νεφρών και της χολής σε περίπου ίδια ποσοστά.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η bicalutamide είναι ένα ισχυρό αντιανδρογόνο και επαγωγέας μικτής δράσης των οξειδασών στα ζώα. Αλλαγές στα όργανα - στόχους, συμπεριλαμβανόμενης της πρόκλησης όγκων στα ζώα, (κύτταρα Leydig, θυροειδής αδένας, ήπαρ), σχετίζονται με αυτές τις ενέργειες. Δεν έχει παρατηρηθεί στον άνθρωπο ενζυμική επαγωγή και κανένα από τα ευρήματα αυτά δεν θεωρείται ότι έχει σχέση με τη θεραπεία των ασθενών με καρκίνο του προστάτη.

Η ατροφία των σπερματικών σωληναρίων των όρχεων είναι μια αναμενόμενη επίδραση της ομάδας των αντιανδρογόνων και έχει παρατηρηθεί σε όλα τα είδη, που έχουν μελετηθεί. Μετά από μια μελέτη τοξικότητας σε αρουραίους με επαναλαμβανόμενη χορήγηση για διάστημα 12 μηνών η ολική αντιστροφή της ατροφίας των όρχεων επήλθε μετά από 24 εβδομάδες, παρότι η λειτουργική αντιστροφή ήταν εμφανής σε μελέτες αναπαραγωγής 7 εβδομάδες μετά το τέλος μιας περιόδου χορήγησης 11 εβδομάδων. Θα πρέπει να αναμένεται μια περίοδος υπογονιμότητας ή στειρότητας στον άνθρωπο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Lactose monohydrate, Povidone K-25, Sodium starch glycollate, Magnesium stearate.
Επικάλυψη: Opadry OY-S-9622 (που αποτελείται από Hypromellose, Titanium dioxide E171 CI77891, Propylene glycol).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε συσκευασία blister PVC/PVDC.

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες χρήσης / χειρισμού.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

NEXUS MEDICALS A.E.
Λεωφ. Μαρκοπούλου-Σουνίου
190 03 Μαρκόπουλο Αττικής
Τηλ: 229 90 41 350

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

33172/02-06-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

09/08/2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ