

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ (SPC)

DEMOXATE

Flumazenil

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Demoxate

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Κάθε φύσιγγα περιέχει 0.5mg της δραστικής ουσίας flumazenil σε υδατικό διάλυμα 5ml

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα για ενδοφλέβια χορήγηση

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Demoxate ενδείκνυται για την εξουδετέρωση των κατευναστικών ενεργειών που ασκούν οι βενζοδιαζεπίνες στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Θα πρέπει επομένως να χρησιμοποιείται στην αναισθησιολογία και κατά την εντατική παρακολούθηση με τις ακόλουθες ενδείξεις:

Στην αναισθησία

- Διακοπή της γενικής αναισθησίας που είχε προκληθεί και διατηρηθεί με βενζοδιαζεπίνες σε νοσοκομειακούς ασθενείς.
- Διακοπή της καταστολής που προκλήθηκε από τις βενζοδιαζεπίνες για σύντομες επεμβάσεις, διαγνωστικές ή θεραπευτικές, σε νοσοκομειακούς ή περιπατητικούς ασθενείς.
- Για την εξάλειψη των παράδοξων αντιδράσεων που οφείλονται στις βενζοδιαζεπίνες.

Κατά την εντατική παρακολούθηση

- Για τη διάγνωση ή και τη θεραπεία μιας υπέρβασης της δοσολογίας – ηθελημένης ή τυχαίας – των βενζοδιαζεπινών.
- Ως διαγνωστικό μέσο, σε περίπτωση ανεξήγητης απώλειας της συνείδησης, για το αν αυτή οφείλεται σε βενζοδιαζεπίνες ή σε άλλο φάρμακο, ή ακόμη και σε εγκεφαλική προσβολή.
- Για την ειδική αναστροφή των ενεργειών υπερβολικών δόσεων βενζοδιαζεπινών στο κεντρικό νευρικό σύστημα (αποκατάσταση της αυτόματης αναπνοής και ανάνηψη ώστε να αποφεύγεται ή να τερματίζεται η διασωλήνωση).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Demoxate χορηγείται από την ενδοφλέβια οδό, από αναισθησιολόγο ή από ένα έμπειρο γιατρό.

Το Demoxate μπορεί να χορηγηθεί σε έγχυση αραιωμένο σε δεξτρόζη ή σε γαλακτικό διάλυμα Ringer ή σε διάλυμα NaCl 0.9%. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί παράλληλα με άλλα μέτρα ανάνηψης. Η δόση θα πρέπει να τιτλοποιείται ανάλογα με την επιδιωκόμενη δράση. Επειδή η διάρκεια δράσης μερικών βενζοδιαζεπινών μπορεί να υπερβαίνει αυτή του Demoxate μπορεί να χρειαστούν επαναλαμβανόμενες δόσεις, εάν μετά την ανάνηψη επαανεμφανιστεί η κατασταλτική δράση.

Στην αναισθησία

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 0.2mg χορηγούμενη ενδοφλέβια σε 15 δευτερόλεπτα. Εάν δεν επιτευχθεί ο επιθυμητός βαθμός συνείδησης σε 60 δευτερόλεπτα μετά από την πρώτη ενδοφλέβια χορήγηση, μια δεύτερη δόση 0.1mg μπορεί να χορηγηθεί και αυτό μπορεί να επαναλαμβάνεται σε διαλείμματα 60 δευτερολέπτων, όπου χρειάζεται, μέχρι της τελικής δόσης του 1mg. Η συνηθισμένη δόση είναι 0.3mg με 0.6mg, αλλά οι ατομικές απαιτήσεις μπορεί να ποικίλλουν, ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια δράσης των βενζοδιαζεπινών που χορηγήθηκαν και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς.

Στη μονάδα εντατικής παρακολούθησης

Η αρχική ενδοφλέβια δόση που συνίσταται είναι 0.3 mg. Εάν ο επιδιωκόμενος βαθμός συνείδησης δεν επιτευχθεί σε 60 δευτερόλεπτα, μπορεί να χορηγηθεί και πάλι Demoxate μέχρις ότου αφυπνισθεί ο ασθενής ή μέχρις ότου συμπληρωθεί ολική δόση 2mg. Σε περίπτωση υποτροπής της υπνηλίας αποδείχθηκε χρήσιμη η ενδοφλέβια έγχυση 0.1 έως 0.4mg την ώρα. Η ταχύτητα έγχυσης ρυθμίζεται ατομικά ανάλογα με τον επιθυμητό βαθμό εγρήγορσης.

Εάν η κατάσταση της συνείδησης και η αναπνευστική λειτουργία του ασθενή δεν παρουσιάσουν σημαντική βελτίωση μετά τη χορήγηση επανειλημμένων δόσεων Demoxate, θα πρέπει να αποδεχθούμε πως η κατάστασή του δεν οφείλεται σε βενζοδιαζεπίνες.

Στη μονάδα εντατικής παρακολούθησης, οι κατά περίπτωση τιτλοποιημένες δόσεις του Demoxate, χορηγούμενες επί μακρόν σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με υψηλές δόσεις βενζοδιαζεπινών για μεγάλο διάστημα, δεν θα πρέπει να οδηγούν σε στερητικά συμπτώματα. Εάν εμφανιστούν μη αναμενόμενα συμπτώματα θα πρέπει να χορηγηθούν ενδοφλεβίως 5mg διαζεπάμης ή 5mg μιδαζολάμης (Βλέπε « Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

4.3 Αντεδείξεις

Το Demoxate αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο.

Το Demoxate αντενδείκνυται σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε βενζοδιαζεπίνη για την αντιμετώπιση καταστάσεων που μπορεί να επιφέρουν θάνατο (όπως, για την

αντιμετώπιση της ενδοκρανιακής πίεσης ή της επιληπτικής κατάστασης – status epilepticus)

Σε περιπτώσεις μικτών δηλητηριάσεων με βενζοδιαζεπίνες και κυκλικά αντικαταθλιπτικά, η τοξικότητα των αντικαταθλιπτικών μπορεί να καλυφθεί από τις προστατευτικές ενέργειες των βενζοδιαζεπινών. Κατά την παρουσία αυτόνομων (αντιχολινεργικών), νευρολογικών (κινητικών ανωμαλιών) ή καρδιαγγειακών συμπτωμάτων από σοβαρή δηλητηρίαση με τρικυκλικά/τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά, το Demoxate δεν θα πρέπει να χορηγείται για την άρση της δράσης των βενζοδιαζεπινών.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν χρησιμοποιείται το Demoxate σε περιπτώσεις υπέρβασης δοσολογίας πολλών συγχρόνως φαρμάκων αφού οι τοξικές επιδράσεις (όπως σπασμοί και ανωμαλίες στον καρδιακό ρυθμό) των άλλων φαρμάκων που ελήφθησαν σε υψηλές δόσεις (ιδιαίτερα τα κυκλικά αντικαταθλιπτικά) μπορεί να εμφανιστούν με την εξουδετέρωση της δράσης της βενζοδιαζεπίνης.

Δε συνίσταται η χορήγηση του Demoxate σε επιληπτικούς ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με βενζοδιαζεπίνες για μεγάλο χρονικό διάστημα. Παρόλο που το Demoxate ασκεί μία ελαφρά ενδογενή αντισπασμωδική ενέργεια, η απότομη καταστολή της προστατευτικής ενέργειας ενός βενζοδιαζεπινικού συναγωνιστή, μπορεί να προκαλέσει σπασμούς στους επιληπτικούς ασθενείς.

Οι ασθενείς που έλαβαν Demoxate για την εξουδετέρωση της δράσης των βενζοδιαζεπινών θα πρέπει να ελέγχονται για τυχόν επανεμφάνιση της κατασταλτικής δράσης, για αναπνευστική καταστολή ή άλλες υπολοιπούμενες δράσεις των βενζοδιαζεπινών για κατάλληλο χρονικό διάστημα ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια δράσης της βενζοδιαζεπίνης που χορηγήθηκε.

Όταν χρησιμοποιείται στην αναισθησιολογία στο τέλος της επέμβασης, το Demoxate δεν πρέπει να ενίεται πριν εξαφανισθούν οι ενέργειες των περιφερικών μυοχαλαρωτικών.

Ασθενείς με σοβαρό τραυματισμό της κεφαλής (και/ή ασταθή ενδοκρανιακή πίεση) στους οποίους χορηγήθηκε το Demoxate για άρση των βενζοδιαζεπινικών ενεργειών, είναι πιθανό να ανπτύξουν σπασμούς και μπορεί να αναπτύξουν αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση λόγω μεταβολής της ροής του αίματος του εγκεφάλου.

Ταχεία ένεση του Demoxate θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που ελάμβαναν βενζοδιαζεπίνες για μεγάλο χρονικό διάστημα και διέκοψαν τη θεραπεία εβδομάδες πριν τη χορήγηση του Demoxate επειδή μπορεί να οδηγήσει σε στερητικά συμπτώματα, όπως ανησυχία, άγχος, συναισθηματική αστάθεια, όπως επίσης και ήπια σύγχυση και διαταρχές των αισθήσεων (βλ. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης). Τα συμπτώματα αυτά συνήθως εξαφανίζονται μετά από αργή ενδοφλέβια χορήγηση 5mg διαζεπάμης ή 5mg μιδαζολάμης.

Το Demoxate δεν συνιστάται για τη θεραπεία της εξάρτησης από τις βενζοδιαζεπίνες ούτε για την αντιμετώπιση των συνδρόμων μετά από παρατεταμένη αποχή από τις βενζοδιαζεπίνες.

Χορήγηση σε παιδιά

Μέχρι να υπάρξουν αρκετά κλινικά δεδομένα, το Demoxate δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά κάτω των 15 χρόνων παρά μόνο αφού γίνει εκτίμηση των κινδύνων που μπορεί να αντιμετωπίσει ο ασθενής (ειδικά στις περιπτώσεις της τυχαίας υπέρβασης της δοσολογίας) με τα αναμενόμενα οφέλη της θεραπείας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Demoxate αποκλείει τις κεντρικές ενέργειες των βενζοδιαζεπινών παρεμβαίνοντας ανταγωνιστικά στους υποδοχείς. Οι ενέργειες μη βενζοδιαζεπινικών φαρμάκων με όμοια δράση στους υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών όπως της ζοπικλόνης, των τριαζολοπυριδαζινών και άλλων, αποκλείονται επίσης από το Demoxate. Η φαρμακοκινητική των βενζοδιαζεπινών δεν αλλοιώνεται από την παρουσία του ανταγωνιστή Demoxate.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση:

Παρόλο που τα πειράματα σε ζώα, όπου χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις Demoxate, δεν απέδειξαν την ύπαρξη μεταλλαξιογένεσης, εμβρυοτοξικότητας, τερατογένεσης ή γονοτοξικότητας η ασφάλεια του Demoxate κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει επιβεβαιωθεί. Για το λόγο αυτό, τα οφέλη της θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να εκτιμώνται σε σχέση με τους πιθανούς κινδύνους για το έμβryo.

Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας

Σε επείγουσες περιπτώσεις η παρεντερική χορήγηση Demoxate δεν αντεδείκνυται κατά την περίοδο της γαλουχίας.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Παρόλο που οι ασθενείς μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του Demoxate είναι ξύπνιοι και έχουν τις αισθήσεις τους, θα πρέπει να προειδοποιηθούν πως δεν πρέπει να ασχοληθούν με εργασίες που απαιτούν πλήρη πνευματική διαύγεια όπως π.χ. ο χειρισμός επικίνδυνων μηχανημάτων ή οδήγηση οχημάτων κατά τις 24 ώρες που ακολουθούν τη χορήγηση του φαρμάκου, επειδή οι ενέργειες των βενζοδιαζεπινών που έχουν ληφθεί ή χορηγηθεί προηγουμένως (π.χ. καταστολή), μπορεί να επανεμφανισθούν.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σπασμοί έχουν αναφερθεί κυρίως σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι πάσχουν από επιληψία ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια ιδιαίτερα μετά από μακροχρόνια θεραπεία με βενζοδιαζεπίνες ή σε περίπτωση υπέρβασης δοσολογίας πολλών συγχρόνως φαρμάκων.

Σε περιπτώσεις υπέρβασης δοσολογίας πολλών συγχρόνως φαρμάκων, ιδιαίτερα με κυκλικά αντικαταθλιπτικά, τοξικές επιδράσεις (όπως σπασμοί και ανωμαλίες στον καρδιακό ρυθμό) μπορεί να εμφανιστούν με την εξουδετέρωση της δράσης των βενζοδιαζεπινών από το Demoxate.

Στερητικά συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν μετά από ταχεία ένεση του Demoxate σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με βενζοδιαζεπίνες και διακόπηκε τις εβδομάδες που προηγήθηκαν της χορήγησης του Demoxate.

Έχουν αναφερθεί ότι το Demoxate προκαλεί πανικό σε ασθενείς με ιστορικό φοβίας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν γενικά αναφερθεί ανά σύστημα και συχνότητα έχουν ως εξής:

Γενικά: Καφαλαλγία, πόνος και αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, εφιδρώσεις (3-9%) αίσθημα κόπωσης (1-3%), ρίγη (<1%).

Καρδιαγγειακά: Ερυθρότητα προσώπου, εξάψεις, (1-3%), αρρυθμία, βραδυκαρδία, ταχυκαρδία, υπέρταση, πόνος στο στήθος (<1%).

Γαστρεντερικό: Ναυτία, έμετος (11%), λυγξ (<1%).

ΚΝΣ: Ζάλη (10%) άγχος, νευρική κατάσταση, ξηροστομία, τρόμος, αίσθημα παλμών, αυπνία, δύσπνοια, υπεραερισμός (3 – 9%), συναισθηματική αστάθεια (1-3%), σύγχυση, σπασμοί, υπνηλία, διαταραχές λόγου (<1%).

Ειδικές αισθήσεις: Διαταραχές οράσεως (3-9%), παραισθησία (1-3%), διαταραχές ακοής (<1%).

4.9 Υπερδοσολογία

Ακόμη και αν χορηγηθεί σε δόση 100mg ενδοφλεβίως, δεν παρατηρούνται συμπτώματα υπέρβασης της δοσολογίας. Σε ότι αφορά τα στερητικά συμπτώματα που αποδίδονται στις βενζοδιαζεπίνες, βλέπε παράγραφο « Δοσολογία και τρόπος χορήγησης»

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το Demoxate, μια ιμιδαζοβενζοδιαζεπίνη, είναι ανταγωνιστής των βενζοδιαζεπινών. Με ανταγωνιστική αναστολή αποκλείει ειδικά την κεντρική νευρική δράση παραγόντων που ενεργούν δια μέσου των υποδοχέων των βενζοδιαζεπινών. Σε πειράματα με ζώα, αποκλείστηκαν ή αναστάλησαν οι ενέργειες των ενώσεων που παρουσιάζουν συγγένεια με τους υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών. Σε υγιείς εθελοντές η ενδοφλέβια χορήγηση του Demoxate ανταγωνίζεται την καταστολή, τις διαταραχές της μνήμης, τις ψυχοκινητικές αντιδράσεις και την καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας που παράγονται από τους αγωνιστές των υποδοχέων της βενζοδιαζεπίνης. Η υπναγωγός και κατευναστική δράση των βενζοδιαζεπινών αναστρέφεται γρήγορα μετά από ενδοφλέβια ένεση Demoxate (1-2 λεπτά), μπορεί όμως να ξαναεμφανιστεί βαθμιαία μέσα στις επόμενες λίγες ώρες, ανάλογα με τη δοσολογία και το χρόνο ημιζωής του φαρμάκου και του ανταγωνιστή. Το Demoxate μπορεί να έχει κάποια ασθενή εγγενή δράση, π.χ. αντισπασμωδική.

Σε πειραματόζωα που είχαν προετοιμασθεί με χορήγηση υψηλών δόσεων βενζοδιαζεπινών για πολλές εβδομάδες, το Demoxate προκάλεσε συμπτώματα στέρησης, συμπεριλαμβανομένων μυοτονικών σπασμών. Παρόμοια δράση παρουσιάστηκε και σε ενήλικες ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Η φλουμαζενίλη, ασθενής λιπόφιλη βάση, δεσμεύεται (κατά 50% περίπου) από τις πρωτείνες του πλάσματος. Οι λευκωματίνες αποτελούν τα 2/3 των πρωτεϊνών του πλάσματος από τις οποίες δεσμεύεται. Η φλουμαζενίλη κατανέμεται κατά ένα μεγάλο μέρος στο εξωαγγειακό χώρο. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, οι συγκεντρώσεις της φλουμαζενίλης στο πλάσμα μειώνονται με χρόνο ημίσειας ζωής 7-15 λεπτά κατά τη διάρκεια της φάσης κατανομής. Ο όγκος κατανομής σε κατάσταση ισορροπίας είναι 0.80 – 1.60 λ/kg.

Μεταβολισμός

Η φλουμαζενίλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Το καρβοξυλικό οξύ είναι ο κύριος μεταβολίτης στο πλάσμα (ελεύθερη μορφή) και στα ούρα (ελεύθερη και δεσμευμένη μορφή). Κατά τις φαρμακολογικές δοκιμασίες, ο κύριος αυτός μεταβολίτης αποδείχθηκε φαρμακολογικά αδρανής τόσο ως βενζοδιαζεπινικός αγωνιστής όσο και ως ανταγωνιστής.

Απέκκριση

Η φλουμαζενίλη αποβάλλεται σχεδόν εξ ολοκλήρου (99%) από την εξωνεφρική οδό. Πρακτικά δεν αποβάλλεται αναλλοίωτο φάρμακο στα ούρα, γεγονός που σημαίνει πως υπάρχει πλήρης μεταβολική αποσύνθεση του φαρμάκου στο σώμα. Η απέκκριση ραδιενεργά επισημασμένου φαρμάκου είναι σχεδόν πλήρης μέσα σε 72 ώρες, με το 90-95% της ραδιενέργειας να εμφανίζεται στα ούρα και το 5-10% στα κόπρανα. Η απέκκριση είναι ταχεία, όπως φαίνεται από το μικρό χρόνο ημίσειας ζωής της αποβολής (41-79 λεπτά). Η ολική κάθαρση πλάσματος της φλουμαζενίλης είναι κατά μέσο όρο 0.7 – 1.3 l/hr/kg και μπορεί να αποδοθεί σχεδόν εξ ολοκλήρου στην ηπατική κάθαρση.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές κλινικές περιπτώσεις

Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής είναι μεγαλύτερος και η συνολική κάθαρση του σώματος είναι μικρότερη σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς. Η φαρμακοκινητική της φλουμαζενίλης δεν επηρεάζεται σημαντικά από το γένος, την ηλικία, την αιμοκάθαρση (όταν ξεκινάει 1 ώρα μετά τη χορήγηση του φαρμάκου), ή τη νεφρική ανεπάρκεια. Η πρόσληψη τροφής κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης της φλουμαζενίλης έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση κατά 50% της κάθαρσης, πιθανόν εξαιτίας της αυξημένης κυκλοφορίας του αίματος στο ήπαρ που συνοδεύει ένα γεύμα.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Δεν εφαρμόζεται

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Disodium edetate
Glacial acetic acid
Sodium chloride
Sodium hydroxide και/ή Hydrochloric acid
Water for injection

6.2 Ασυμβατότητες

Η δυνατότητα ασυμβατότητας ελέγχθηκε με NaCl 0.9%, γλυκόζη 5% και γλυκόζη 2.5% + χλωριούχο νάτριο 0.45%.

Το ενέσιμο διάλυμα Demoxate είναι φυσικά και χημικά σταθερό για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και διάχυτο φώς της ημέρας, όταν αναμιγνύεται με τα παραπάνω διαλύματα εγχύσεων σε αναλογία 10, 20 ή 50ml Demoxate σε 500ml.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να διατηρείται σε θερμοκρασία κάτω των 25°C

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία 5 φυσιγγίων των 5ml, που περιέχει η κάθε μία 0.5mg της δραστικής ουσίας.

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Δεν εφαρμόζεται

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

DEMO ABEE
21° χλμ Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας, 14568 Κρυονέρι
Τηλ.: 210 8161802 FAX : 210 8161587

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

7846/02-02-2007

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

02-02-2007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Απρίλιος 2011