

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DIALOSA 1 mg δισκία

DIALOSA 2 mg δισκία

DIALOSA 3 mg δισκία

DIALOSA 4 mg δισκία

DIALOSA 6 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Dialosa 1 mg

Κάθε δισκίο περιέχει 1 mg γλιμεπιρίδης.

DIALOSA 2 mg

Κάθε δισκίο περιέχει 2 mg γλιμεπιρίδης.

DIALOSA 3 mg

Κάθε δισκίο περιέχει 3 mg γλιμεπιρίδης.

DIALOSA 4 mg

Κάθε δισκίο περιέχει 4 mg γλιμεπιρίδης.

DIALOSA 6 mg

Κάθε δισκίο περιέχει 6 mg γλιμεπιρίδης.

Εκδοχα:

Κάθε δισκίο 1 mg περιέχει 138,95 mg μονοϋδρικής λακτόζης

Κάθε δισκίο 2 mg περιέχει 137,20 mg μονοϋδρικής λακτόζης

Κάθε δισκίο 3 mg περιέχει 136,95 mg μονοϋδρικής λακτόζης

Κάθε δισκίο 4 mg περιέχει 135,85 mg μονοϋδρικής λακτόζης

Κάθε δισκίο 6 mg περιέχει 133,95 mg μονοϋδρικής λακτόζης και Sunset yellow FCF (E110)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε ενότητα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

DIALOSA 1 mg

Τα δισκία είναι ροζ χρώματος, επιμήκη και φέρουν χαραγή και στις δύο πλευρές.

DIALOSA 2 mg

Τα δισκία είναι πράσινου χρώματος, επιμήκη και φέρουν χαραγή και στις δύο πλευρές.

DIALOSA 3 mg

Τα δισκία είναι ανοιχτού κίτρινου χρώματος, επιμήκη και φέρουν χαραγή και στις δύο πλευρές.

DIALOSA 4 mg

Τα δισκία είναι γαλάζιου χρώματος, επιμήκη και φέρουν χαραγή και στις δύο πλευρές.

DIALOSA 6 mg

Τα δισκία είναι ανοιχτού πορτοκαλί χρώματος, επιμήκη και φέρουν χαραγή και στις δύο πλευρές.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το DIALOSA ενδείκνυται για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, όταν η δίαιτα, η σωματική άσκηση και η μείωση του βάρους από μόνες τους δεν επαρκούν.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για χορήγηση από το στόμα

Βάση της επιτυχούς θεραπείας του διαβήτη αποτελούν η σωστή διατροφή, η τακτική σωματική δραστηριότητα, καθώς και ο τακτικός έλεγχος του αίματος και των ούρων. Τα χορηγούμενα από το στόμα αντιδιαβητικά ή η ινσουλίνη δεν μπορούν να έχουν επαρκή αποτελέσματα εάν ο ασθενής δεν τηρεί τη συνιστώμενη δίαιτα.

Η δοσολογία καθορίζεται από τα αποτελέσματα του προσδιορισμού της γλυκόζης αίματος και ούρων.

Η αρχική δόση είναι 1 mg γλιμεπιρίδης την ημέρα. Εάν επιτευχθεί καλός γλυκαιμικός έλεγχος, η δοσολογία αυτή θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία συντήρησης.

Για τα διαφορετικά δοσολογικά σχήματα διατίθενται οι ανάλογες περιεκτικότητες.

Εάν ο έλεγχος που επιτυγχάνεται δεν είναι ικανοποιητικός, η δοσολογία θα πρέπει να αυξάνεται, με βάση τον γλυκαιμικό έλεγχο, σταδιακά, με μεσοδιάστημα περίπου 1 έως 2 εβδομάδων μεταξύ των αυξήσεων της δοσολογίας σε 2, 3 ή 4 mg γλιμεπιρίδης την ημέρα.

Μία δοσολογία άνω των 4 mg γλιμεπιρίδης την ημέρα παρέχει καλύτερα αποτελέσματα μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 6 mg γλιμεπιρίδης την ημέρα.

Σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη μέγιστη ημερήσια δόση μετφορμίνης, μπορεί να ξεκινήσει η συγχορήγηση θεραπείας γλιμεπιρίδης. Ενώ θα διατηρείται σταθερή η δόση μετφορμίνης, θα ξεκινά η θεραπεία γλιμεπιρίδης με μία μικρή δόση, και στη συνέχεια αυτή θα αυξάνεται σταδιακά, ανάλογα με το επιθυμητό επίπεδο μεταβολικού ελέγχου, έως μία μέγιστη ημερήσια δόση. Η συνδυαστική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό στενή ιατρική επίβλεψη.

Σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη μέγιστη ημερήσια δόση του DIALOSA, μπορεί να ξεκινήσει η συγχορήγηση ινσουλίνης, εάν είναι απαραίτητο. Ενώ θα διατηρείται σταθερή η δόση γλιμεπιρίδης, θα ξεκινά η θεραπεία ινσουλίνης με μία χαμηλή δόση, και στη συνέχεια αυτή θα αυξάνεται σταδιακά, ανάλογα με το επιθυμητό επίπεδο μεταβολικού ελέγχου. Η συνδυαστική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό στενή ιατρική επίβλεψη.

Υπό κανονικές συνθήκες, μία και μόνη ημερήσια δόση γλιμεπιρίδης είναι επαρκής. Συνιστάται αυτή η δόση να λαμβάνεται λίγο πριν ή κατά τη διάρκεια ενός καλού προγεύματος ή – εάν δεν λαμβάνεται πρόγευμα – λίγο πριν ή κατά τη διάρκεια του πρώτου κύριου γεύματος. Εάν μία δόση ξεχαστεί, αυτό δεν θα πρέπει να διορθώνεται με αύξηση της επόμενης δόσης. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, με λίγο υγρό.

Εάν ένας ασθενής παρουσιάσει υπογλυκαιμικό επεισόδιο ενώ λαμβάνει 1 mg γλιμεπιρίδης την ημέρα, αυτό υποδηλώνει ότι ο ασθενής αυτός μπορεί να ελεγχθεί και μόνο μέσω διαίτας.

Κατά την πορεία της θεραπείας, καθώς η βελτίωση του ελέγχου του διαβήτη σχετίζεται με μεγαλύτερη ευαισθησία στην ινσουλίνη, οι απαιτήσεις για γλιμεπιρίδη ενδέχεται να μειωθούν. Για την αποφυγή υπογλυκαιμίας, θα πρέπει συνεπώς να εξεταστεί το ενδεχόμενο έγκαιρης ελάττωσης της δόσης ή διακοπής της θεραπείας. Η μεταβολή της δοσολογίας ενδέχεται να είναι επίσης απαραίτητη, εάν υπάρχουν μεταβολές στο σωματικό βάρος ή στον τρόπο ζωής του ασθενούς, ή σε άλλους παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμίας.

Αντικατάσταση άλλων χορηγούμενων από το στόμα υπογλυκαιμικών παραγόντων από DIALOSA

Αντικατάσταση άλλων χορηγούμενων από το στόμα υπογλυκαιμικών παραγόντων από DIALOSA μπορεί, εν γένει, να πραγματοποιηθεί.

Για την αλλαγή στο DIALOSA, θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η ισχύς και η ημίσεια ζωή του προηγούμενου φαρμάκου. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ειδικά όταν πρόκειται για αντιδιαβητικά με μεγαλύτερη ημίσεια ζωή (π.χ. χλωροπροπαμίδη), συνιστάται μία περίοδος διακοπής μερικών ημερών, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμικών επεισοδίων που οφείλονται στη σωρευτική δράση. Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 1 mg γλιμεπιρίδης την ημέρα.

Με βάση την ανταπόκριση, η δοσολογία της γλιμεπιρίδης μπορεί να αυξηθεί σταδιακά, όπως περιγράφηκε νωρίτερα.

Μετάβαση από ινσουλίνη σε DIALOSA

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όπου διαβητικοί ασθενείς τύπου 2 ρυθμίζονται με ινσουλίνη, μία αλλαγή στο DIALOSA μπορεί να ενδείκνυται. Η αλλαγή της θεραπείας θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό στενή ιατρική επίβλεψη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια:

Βλ. ενότητα 4.3.

Παιδιά και έφηβοι:

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της γλιμεπιρίδης σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 8 ετών. Για παιδιά ηλικίας 8 έως 17 ετών υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη γλιμεπιρίδη ως μονοθεραπεία (Βλ. ενότητες 5.1 και 5.2).

Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα είναι ανεπαρκή για τον παιδιατρικό πληθυσμό και επομένως, αυτού του είδους η χρήση δε συνιστάται.

4.3 Αντενδείξεις

Η γλιμεπιρίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με τις ακόλουθες παθήσεις:

- υπερευαισθησία στη γλιμεπιρίδη, άλλες σουλφονυλουρίες ή σουλφοναμίδες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα
- ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη
- διαβητικό κόμα
- κετοξέωση
- σοβαρές διαταραχές της νεφρικής ή της ηπατικής λειτουργίας. Σε περίπτωση σοβαρών διαταραχών της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας, απαιτείται μετάβαση σε ινσουλίνη.

Σε περίπτωση ύπαρξης σοβαρών διαταραχών της νεφρικής ή της ηπατικής λειτουργίας, απαιτείται αλλαγή της θεραπείας σε ινσουλίνη.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το DIALOSA θα πρέπει να λαμβάνεται αμέσως πριν ή κατά τη διάρκεια ενός γεύματος.

Όταν τα γεύματα λαμβάνονται σε ακανόνιστες ώρες ή παραλείπονται εντελώς, η θεραπεία με το DIALOSA μπορεί να οδηγήσει σε υπογλυκαιμία. Τα πιθανά συμπτώματα της υπογλυκαιμίας περιλαμβάνουν: κεφαλαλγία, έντονη πείνα, ναυτία, έμετο, ατονία, υπνηλία, διαταραχές του ύπνου, ανησυχία, επιθετικότητα, μειωμένη συγκέντρωση, μειωμένη εγρήγορση και μεγαλύτερο χρόνο αντίδρασης, κατάθλιψη, σύγχυση, διαταραχές λόγου και όρασης, αφασία, τρόμο, πάρεση, αισθητηριακές διαταραχές, ζάλη, αίσθημα αδυναμίας, απώλεια αυτοελέγχου, παραλήρημα, εγκεφαλικούς σπασμούς, υπνηλία και απώλεια των αισθήσεων έως και του κώματος συμπεριλαμβανομένου, ρηχή αναπνοή και βραδυκαρδία.

Επιπροσθέτως, ενδέχεται να υπάρχουν σημεία αδρενεργικής αντιρρύθμισης, όπως εφίδρωση, υγρό και ψυχρό δέρμα, ανησυχία, ταχυκαρδία, υπέρταση, αίσθημα παλμών, στηθάγχη και καρδιακές αρρυθμίες.

Η κλινική εικόνα ενός σοβαρού υπογλυκαιμικού επεισοδίου μπορεί να προσομοιάζει σε αυτή ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Τα συμπτώματα μπορούν σχεδόν πάντοτε να ελεγχθούν εγκαίρως με την άμεση πρόσληψη υδατανθράκων (ζάχαρης). Τα τεχνητά γλυκαντικά δεν έχουν καμία δράση.

Είναι γνωστό από άλλες σουλφονουλουρίες ότι, παρά τα αρχικώς μέτρα αντιμετώπισης, η υπογλυκαιμία μπορεί να υποτροπιάσει.

Η σοβαρή υπογλυκαιμία ή η παρατεταμένη υπογλυκαιμία, η οποία ελέγχεται μόνο προσωρινά μέσω της συνήθους ποσότητας ζάχαρης, απαιτεί άμεση ιατρική φροντίδα και ορισμένες φορές νοσηλεία.

Οι παράγοντες που ευνοούν την υπογλυκαιμία περιλαμβάνουν:

- απροθυμία ή (περισσότερο σύννηθες σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς) ανικανότητα του ασθενούς να συνεργαστεί
- ελλιπής διατροφή, ακανόνιστοι χρόνοι γευμάτων ή παράλειψη γευμάτων ή περίοδος νηστείας
- διαταραχή ισορροπίας μεταξύ σωματικής προσπάθειας και πρόσληψης υδατανθράκων
- τροποποιήσεις στη διατροφή
- κατανάλωση οινοπνεύματος, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με παράλειψη γευμάτων
- πλημμελής νεφρική λειτουργία
- σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία
- υπερδοσολογία με το DIALOSA
- ορισμένες ανεπαρκώς αντιρροπούμενες διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος που επηρεάζουν τον μεταβολισμό των υδατανθράκων ή την αντιρρυθμιστική δράση ως προς την υπογλυκαιμία (όπως για παράδειγμα σε ορισμένες διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας και στην ανεπάρκεια της πρόσθιας υπόφυσης ή την επινεφριδιακή ανεπάρκεια).
- συγχωρήγηση ορισμένων άλλων φαρμακευτικών παραγόντων (βλ. 4.5).

Η θεραπεία με το DIALOSA απαιτεί τακτική παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και τα ούρα. Επιπροσθέτως, συνιστάται ο προσδιορισμός της αναλογίας της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.

Τακτική ηπατική και αιματολογική παρακολούθηση (ιδιαίτερα των λευκοκυττάρων και των θρομβοκυττάρων) απαιτούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το DIALOSA.

Σε καταστάσεις στρες (π.χ. ατυχήματα, οξείες χειρουργικές επεμβάσεις, εμπύρετες λοιμώξεις κ.λπ.), μπορεί να ενδείκνυται μία προσωρινή αλλαγή της θεραπείας σε ινσουλίνη.

Δεν υπάρχει εμπειρία σε σχέση με τη χρήση της γλιμεπιρίδης σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας ή σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας, ενδείκνυται η αλλαγή της θεραπείας σε ινσουλίνη.

Η θεραπεία των ασθενών που έχουν ανεπάρκεια G6PD με σουλφονουλουρία μπορεί να οδηγήσει σε αιμολυτική αναιμία. Εφόσον η γλιμεπιρίδη ανήκει στην χημική ομάδα των φαρμάκων σουλφονουλουρίας, πρέπει να εξασκείται προσοχή όταν χρησιμοποιείται σε άτομα με ανεπάρκεια G6PD και να εξετάζεται άλλη επιλογή εκτός της σουλφονουλουρίας.

Το DIALOSA περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Ασθενείς με σπάνιες κληρονομικές διαταραχές δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη της Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Τα δισκία DIALOSA 6 mg περιέχουν τον παράγοντα χρωματισμού Sunset yellow FCF (E110) ο οποίος μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Εάν η γλιμεπιρίδη λαμβάνεται παράλληλα με ορισμένα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, μπορεί να προκύψουν τόσο ανεπιθύμητη αύξηση όσο και ανεπιθύμητη μείωση της υπογλυκαιμικής δράσης της γλιμεπιρίδης.

Για τον λόγο αυτόν, άλλα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να λαμβάνονται μόνο εν γνώσει (ή με συνταγή) του γιατρού.

Η γλιμεπιρίδη μεταβολίζεται μέσω του κυτοχρώματος P450 2C9 (CYP2C9). Ο μεταβολισμός της είναι γνωστό ότι επηρεάζεται από τη συγχορήγηση επαγωγέων (π.χ. ριφαμπικίνη) ή αναστολέων (π.χ. φλουκοναζόλη) του CYP2C9.

Αποτελέσματα από μία *in vivo* μελέτη αλληλεπίδρασης που αναφέρεται στη βιβλιογραφία καταδεικνύουν ότι η AUC της γλιμεπιρίδης αυξάνεται κατά περίπου 2 φορές από τη φλουκοναζόλη, έναν από τους πλέον ισχυρούς αναστολείς του CYP2C9.

Με βάση την πείρα από τη χρήση της γλιμεπιρίδης και άλλων σουλφονουλουριών, θα πρέπει να αναφερθούν οι ακόλουθες αλληλεπιδράσεις:

Ενίσχυση της δράσης στη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος και, συνεπώς, σε ορισμένες περιπτώσεις πιθανότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας, όταν λαμβάνεται ένα από τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα, για παράδειγμα:

- φαινυλβουταζόνη, αζαπροπαζόνη και οξυφαινοβουταζόνη
- ινσουλίνη και χορηγούμενοι από το στόμα αντιδιαβητικοί παράγοντες, όπως μετφορμίνη
- σαλικυλικά και p-αμινοσαλικυλικό οξύ
- αναβολικά στεροειδή και ανδρογόνα
- χλωραμφενικόλη, ορισμένες σουλφοναμίδες μακράς δράσης, τετρακυκλίνες, αντιβιοτικά κινολόνης και κλαριθρομυκίνη
- αντιπηκτικά παράγωγα κουμαρίνης
- φαινφλουραμίνη
- δισοπυραμίδη
- φιβράτες
- αναστολείς MEA
- φλουοξετίνη, αναστολείς MAO
- αλλοπουρινόλη, προβενεσίδη, σουλφινπυραζόνη
- συμπαθητικολυτικά
- κυκλοφωσφαμίδη, τροφωσφαμίδη και ιφωσφαμίδες
- μικοναζόλη, φλουκοναζόλη

- πεντοξυφυλλίνη (υψηλή δόση παρεντερική)
- τριτοκουαλίνη

Εξασθένηση της δράσης στη μείωση της γλυκόζης του αίματος και, συνεπώς, σε ορισμένες περιπτώσεις πιθανότητα εμφάνισης αυξημένων επιπέδων γλυκόζης του αίματος, όταν ένα από τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα λαμβάνεται συγχρόνως με το DIALOSA, για παράδειγμα:

- οιστρογόνα και προγεστογόνα,
- νατριουρητικά, διουρητικά θειαζίδης,
- παράγοντες διέγερσης θυρεοειδούς, γλυκοκορτικοειδή,
- παράγωγα φαινοθειαζίνης, χλωροπρομαζίνη,
- αδρεναλίνη και συμπαθητικομιμητικά,
- νικοτινικό οξύ (υψηλές δοσολογίες) και παράγωγα νικοτινικού οξέος,
- καθαρτικά (μακρόχρονη χρήση),
- φαινυτοΐνη, διαζοξίδη,
- γλυκαγόνη, βαρβιτουρικά και ριφαμπικίνη,
- ακεταζολαμίδη.

Οι ανταγωνιστές H_2 υποδοχέων, οι β-αποκλειστές, η κλονιδίνη και η ρεσερπίνη μπορεί να οδηγήσουν είτε σε ενίσχυση είτε σε εξασθένηση της δράσης στη μείωση της γλυκόζης του αίματος.

Κάτω από την επίδραση συμπαθητικολυτικών φαρμακευτικών προϊόντων, όπως οι β-αποκλειστές, η κλονιδίνη, η γουανεθιδίνη και η ρεσερπίνη, τα σημεία αδρενεργικής αντίδρασης στην υπογλυκαιμία μπορεί να είναι μειωμένα ή απόντα.

Η κατανάλωση οινοπνεύματος μπορεί να ενισχύσουν ή να εξασθενήσουν την υπογλυκαιμική δράση της γλιμεπιρίδης με έναν μη προβλέψιμο τρόπο.

Η γλιμεπιρίδη μπορεί είτε να ενισχύσει είτε να εξασθενήσει τις δράσεις των παραγώγων κουμαρίνης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Κίνδυνος σχετιζόμενος με τον διαβήτη

Παθολογικά επίπεδα γλυκόζης αίματος κατά τη διάρκεια της κύησης σχετίζονται με μεγαλύτερη επίπτωση συγγενών ανωμαλιών και περιγεννητικής θνησιμότητας. Συνεπώς, τα επίπεδα γλυκόζης αίματος θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της κύησης, προκειμένου να αποφεύγεται ο κίνδυνος τερατογένεσης. Σε τέτοιες περιστάσεις, η χρήση ινσουλίνης είναι απαραίτητη. Ασθενείς που εξετάζουν το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης θα πρέπει να ενημερώσουν τον γιατρό τους.

Κίνδυνος σχετιζόμενος με τη γλιμεπιρίδη

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της γλιμεπιρίδης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει αναπαραγωγική τοξικότητα, η οποία πιθανότατα σχετιζόταν με τη φαρμακολογική δράση (υπογλυκαιμία) της γλιμεπιρίδης (βλ. ενότητα 5.3).

Συνεπώς, η γλιμεπιρίδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης.

Σε περίπτωση θεραπείας με γλιμεπιρίδη, εάν η ασθενής προγραμματίζει να μείνει έγκυος ή εάν διαπιστωθεί η ύπαρξη εγκυμοσύνης, η θεραπεία θα πρέπει να αλλάζει όσο γίνεται πιο σύντομα σε ινσουλινοθεραπεία.

Γαλουχία

Η απέκκριση στο μητρικό γάλα δεν είναι γνωστή. Η γλιμεπιρίδη απεκκρίνεται στο γάλα επιμόων. Καθώς άλλες σουλφονουλορίες απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα, και επειδή υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας σε θηλάζοντα βρέφη, συνιστάται η αποφυγή του θηλασμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με γλιμεπιρίδη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Το DIALOSA επηρεάζει λίγο ή μέτρια την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Η ικανότητα του ασθενούς να συγκεντρώνεται και να αντιδρά μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά ως αποτέλεσμα της υπογλυκαιμίας ή της υπεργλυκαιμίας ή, για παράδειγμα, ως αποτέλεσμα της προκύπτουσας διαταραχής της όρασης. Αυτό μπορεί να αποτελεί κίνδυνο σε καταστάσεις όπου οι ικανότητες αυτές έχουν ιδιαίτερη σημασία (π.χ. οδήγηση αυτοκινήτου ή χειρισμός μηχανών).

Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες προκειμένου να λαμβάνουν προφυλάξεις για την αποφυγή της υπογλυκαιμίας ενώ οδηγούν. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για εκείνους που έχουν μειωμένη ή καθόλου γνώση των προειδοποιητικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας ή εμφανίζουν συχνά επεισόδια υπογλυκαιμίας. Θα πρέπει να εξετάζεται κατά πόσον είναι φρόνιμη η οδήγηση ή η χρήση μηχανών σε τέτοιες περιστάσεις.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες βάσει της εμπειρίας με γλιμεπιρίδη και άλλες σουλφονουλορίες, παρατίθενται παρακάτω ανά οργανικό σύστημα και φθίνουσα συχνότητα εμφάνισης (πολύ συχνές: $\geq 1/10$, συχνές: $\geq 1/100$ έως $<1/10$, όχι συχνές: $\geq 1/1000$ έως $<1/100$, σπάνιες: $\geq 1/10.000$, πολύ σπάνιες: $<1/10.000$), άγνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες: θρομβοκυτταροπενία, λευκοπενία, κοκκιοκυτταροπενία, ακοκκιοκυττάρωση, ερυθροπενία, αιμολυτική αναιμία, πανκυτταροπενία που είναι σε γενικές γραμμές αναστρέψιμες με τη διακοπή της χορήγησης της φαρμακευτικής αγωγής.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: λευκοκυτοκλαστική αγγειίτιδα, ήπιες αντιδράσεις υπερευαισθησίας που ενδέχεται να εξελιχθούν σε σοβαρές αντιδράσεις με δύσπνοια, πτώση της αρτηριακής πίεσης και κάποιες φορές καταπληξία.

Άγνωστες: διασταυρούμενη αλλεργιογόνος δράση με σουλφονουλορίες, σουλφοναμίδες ή σχετικές ουσίες είναι πιθανή.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Σπάνιες: υπογλυκαιμία.

Οι υπογλυκαιμικές αυτές αντιδράσεις εμφανίζονται, ως επί το πλείστον, αμέσως, μπορεί να είναι σοβαρές και δεν είναι πάντοτε εύκολο να διορθωθούν. Η εμφάνιση τέτοιων αντιδράσεων εξαρτάται, όπως με άλλα υπογλυκαιμικά φάρμακα, από μεμονωμένους παράγοντες όπως οι διατροφικές συνήθειες και η δοσολογία (βλ. περαιτέρω στην ενότητα 4.4).

Οφθαλμικές διαταραχές

Άγνωστες: παροδικές οφθαλμικές ενοχλήσεις, μπορεί να προκύψουν, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας λόγω μεταβολών στα επίπεδα γλυκόζης αίματος.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Πολύ σπάνιες: ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό φούσκωμα, κοιλιακή ενόχληση και κοιλιακό άλγος, τα οποία σπανίως οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Άγνωστες: Αύξηση των τιμών των ηπατικών ενζύμων.

Πολύ σπάνιες: ανώμαλη ηπατική λειτουργία (π.χ. χολόσταση και ίκτερος), ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Άγνωστες: μπορεί να προκύψουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας του δέρματος όπως κνίδωση, εξάνθημα, κνησμός και φωτοευαισθησία.

Εξετάσεις

Πολύ σπάνιες: μείωση του νατρίου στον ορό.

4.9 Υπερδοσολογία

Μετά από την πρόσληψη μίας υπερβολικής δόσης, μπορεί να εμφανιστεί υπογλυκαιμία, με διάρκεια από 12 έως 72 ώρες, και η οποία μπορεί να επανεμφανιστεί μετά μία αρχική υποχώρηση. Μπορεί να μην υπάρχουν συμπτώματα για έως και 24 ώρες μετά από την λήψη. Σε γενικές γραμμές, συνιστάται η παρακολούθηση στο νοσοκομείο. Μπορεί να εμφανιστούν ναυτία, έμετος και επιγαστραλγία. Η υπογλυκαιμία μπορεί, σε γενικές γραμμές, να συνοδεύεται από νευρολογικά συμπτώματα, όπως η ανησυχία, ο τρόμος, οι οπτικές ενοχλήσεις, οι διαταραχές του συντονισμού, η υπνηλία, το κόμα και οι σπασμοί.

Η θεραπεία συνιστάται κυρίως στην πρόληψη της απορρόφησης μέσω της πρόκλησης εμέτου και χορήγησης πόσιμου νερού ή λεμονάδας με ενεργοποιημένο άνθρακα (προσροφητική ουσία) και θειικό νάτριο (καθαρτικό). Εάν έχουν ληφθεί μεγάλες ποσότητες, ενδείκνυται γαστρική πλύση, ακολουθούμενη από χορήγηση ενεργοποιημένου άνθρακα και θειικού νατρίου. Σε περίπτωση (σοβαρής) υπερδοσολογίας, ενδείκνυται η νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Ξεκινήστε τη χορήγηση γλυκόζης το συντομότερο δυνατόν, εάν είναι απαραίτητο μέσω ενδοφλέβιας bolus ένεσης 50 ml διαλύματος 50%, ακολουθούμενης από έγχυση διαλύματος 10%, υπό αυστηρή παρακολούθηση της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα. Η περαιτέρω θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική.

Πιο συγκεκριμένα, κατά την αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας που οφείλεται σε κατά λάθος λήψη του DIALOSA από βρέφη και μικρά παιδιά, η χορηγούμενη δόση της γλυκόζης θα πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά για την αποφυγή της πιθανότητας πρόκλησης επικίνδυνης υπεργλυκαιμίας. Η γλυκόζη του αίματος θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Υπογλυκαιμικοί παράγοντες, εκτός ινσουλίνης: Σουλφοναμίδες, παράγωγα ουρίας,

Κωδικός ATC: A10B B12.

Η γλιμεπιρίδη είναι μία από του στόματος δραστική υπογλυκαιμική ουσία, η οποία ανήκει στην ομάδα των σουλφονουριδίων. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον μη-ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Η γλιμεπιρίδη δρα κυρίως διεγείροντας την απελευθέρωση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος.

Όπως ισχύει και με άλλες σουλφονουριδίες, η δράση αυτή βασίζεται σε αυξημένη ανταπόκριση των παγκρεατικών β-κυττάρων στο φυσιολογικό ερέθισμα της γλυκόζης. Επιπροσθέτως, η γλιμεπιρίδη

φαίνεται να έχει εμφανείς εξωπαγκρεατικές δράσεις που έχουν διαπιστωθεί επίσης και σε άλλες σουλφονουλουρίες.

Έκκριση ινσουλίνης:

Οι σουλφονουλουρίες ρυθμίζουν την έκκριση ινσουλίνης μέσω της σύγκλεισης των ευαίσθητων στην ATP διαύλων καλίου στην κυτταρική μεμβράνη των β-κυττάρων. Η σύγκλειση των διαύλων καλίου επάγει την εκπόλωση των β-κυττάρων και έχει ως αποτέλεσμα – μέσω της διάνοιξης των διαύλων ασβεστίου – αυξημένη εισροή ασβεστίου εντός του κυττάρου.

Αυτό οδηγεί σε έκκριση ινσουλίνης μέσω εξωκυττάρωσης.

Η γλιμεπιρίδη συνδέεται με υψηλό ρυθμό ανταλλαγής με μία μεμβρανική πρωτεΐνη των β-κυττάρων, η οποία σχετίζεται με τους ευαίσθητους στην ATP διαύλους καλίου, αλλά η οποία είναι διαφορετική από τη συνήθη θέση σύνδεσης των σουλφονουλουριών.

Εξωπαγκρεατική δράση:

Οι εξωπαγκρεατικές δράσεις είναι, για παράδειγμα, η βελτίωση της ευαισθησίας των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη και η μείωση της πρόσληψης ινσουλίνης, από το ήπαρ.

Η πρόσληψη γλυκόζης μέσω του αίματος από τους περιφερικούς μυϊκούς και λιπώδεις ιστούς πραγματοποιείται μέσω ειδικών πρωτεϊνών μεταφοράς, οι οποίες εντοπίζονται στην κυτταρική μεμβράνη. Η μεταφορά της γλυκόζης σε αυτούς τους ιστούς αποτελεί το περιοριστικό βήμα του ρυθμού του μεταβολισμού της γλυκόζης. Η γλιμεπιρίδη αυξάνει πολύ ταχέως τον αριθμό των ενεργών μορίων μεταφοράς γλυκόζης στις πλασματικές μεμβράνες των μυϊκών κυττάρων και των λιποκυττάρων, έχοντας ως αποτέλεσμα τη διέγερση της πρόσληψης γλυκόζης.

Η γλιμεπιρίδη αυξάνει τη δραστηριότητα της ειδικής για τη γλυκοζυλφωσφατιδυλινοσιτόλη φωσφολιπάσης C, η οποία ενδέχεται να συσχετίζεται με τη φαρμακοεπαγόμενη λιπογένεση και γλυκογένεση σε απομονωμένα λιποκύτταρα και μυϊκά κύτταρα.

Η γλιμεπιρίδη αναστέλλει την παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ μέσω της αύξησης της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης της 2,6 διφωσφορικής φρουκτόζης, η οποία με τη σειρά της αναστέλλει τη νεογλυκογένεση.

Γενικά

Σε υγιή άτομα, η ελάχιστη αποτελεσματική χορηγούμενη από το στόμα δόση είναι περίπου 0,6 mg. Η δράση της γλιμεπιρίδης είναι δοσοεξαρτώμενη και αναπαραγώγιμη. Η φυσιολογική ανταπόκριση στην οξεία σωματική άσκηση, η μείωση της έκκρισης ινσουλίνης, εξακολουθεί να υφίσταται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με γλιμεπιρίδη.

Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη δράση, είτε η χορήγηση του φαρμάκου γινόταν 30 λεπτά είτε αμέσως πριν από ένα γεύμα. Σε διαβητικούς ασθενείς, καλός μεταβολικός έλεγχος σε διάστημα 24 ωρών μπορεί να επιτευχθεί με τη χορήγηση μίας εφάπαξ ημερήσιας δόσης.

Παρά το ότι ο υδροξυ-μεταβολίτης της γλιμεπιρίδης προκάλεσε μία μικρή αλλά σημαντική μείωση στη γλυκόζη ορού σε υγιή άτομα, ευθύνεται για ένα μικρό μόνο μέρος της συνολικής δράσης του φαρμάκου.

Συνδυαστική θεραπεία με μετφορμίνη

Σε μία μελέτη έχει καταδειχτεί βελτιωμένος μεταβολικός έλεγχος με τη συγχρόνηση γλιμεπιρίδης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία μετφορμίνης, σε ασθενείς που δεν ρυθμίζονταν επαρκώς με τη μέγιστη ημερήσια δόση μετφορμίνης.

Συνδυαστική θεραπεία με ινσουλίνη

Τα δεδομένα για τη συνδυαστική θεραπεία με ινσουλίνη είναι περιορισμένα. Εάν οι ασθενείς δεν ελέγχονται επαρκώς με τη μέγιστη δόση γλιμεπιρίδης, μπορεί να ξεκινήσει η συγχρόνηση

ινσουλίνης. Σε δύο μελέτες, ο συνδυασμός πέτυχε την ίδια βελτίωση στον μεταβολικό έλεγχο με τη μονοθεραπεία ινσουλίνης. Ωστόσο, απαιτήθηκε χαμηλότερη μέση δόση ινσουλίνης στη συνδυαστική θεραπεία.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιά και έφηβοι

Ενεργώς ελεγχόμενη κλινική δοκιμή (γλιμεπιρίδη έως 8 mg ημερησίως ή μετφορμίνη έως 2000 mg ημερησίως) διάρκειας 24 εβδομάδων πραγματοποιήθηκε σε 285 παιδιά (ηλικίας 8-17 ετών) με διαβήτη τύπου 2.

Τόσο η γλιμεπιρίδη όσο και η μετφορμίνη επέδειξαν σημαντική μείωση της HbA1c από την αρχική τιμή (γλιμεπιρίδη -0.95 (se 0.41) , μετφορμίνη -1.39 (se 0.40)). Παρόλα αυτά, η γλιμεπιρίδη δεν κατάφερε να πληρώσει τα κριτήρια μη κατωτερότητας ως προς τη μετφορμίνη στη μέση αλλαγή της HbA1c από την αρχική τιμή. Η διαφορά μεταξύ των θεραπειών ήταν 0.44% υπέρ της μετφορμίνης. Το ανώτερο όριο (1.05) του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης για τη διαφορά δεν ήταν κάτω από το περιθώριο μη κατωτερότητας 0.3%.

Μετά τη θεραπεία με γλιμεπιρίδη, καμία νέα ανησυχία ασφάλειας δεν παρατηρήθηκε σε παιδιά σε σύγκριση με ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Κανένα δεδομένο μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας και ασφάλειας δε διατίθεται για τους παιδιατρικούς ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση: Η βιοδιαθεσιμότητα της γλιμεπιρίδης μετά τη χορήγηση από το στόμα είναι πλήρης. Η πρόσληψη τροφής δεν επηρεάζει την απορρόφηση, αλλά μόνο μειώνει ελαφρά τον ρυθμό απορρόφησης. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό (C_{max}) επιτυγχάνονται περίπου 2,5 ώρες μετά την πρόσληψη από το στόμα (μέση τιμή 0,3 μg/ml κατά τη διάρκεια πολλαπλών δόσεων 4 mg ανά ημέρα), και υπάρχει μία γραμμική σχέση μεταξύ της δόσης και των C_{max} και AUC (περιοχή κάτω από την καμπύλη χρόνου/συγκέντρωσης).

Κατανομή: Η γλιμεπιρίδη έχει πολύ μικρό όγκο κατανομής (περίπου 8,8 λίτρα), ο οποίος είναι κατά προσέγγιση ίσος με τον όγκο κατανομής της λευκωματίνης, υψηλή σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (> 99%) και χαμηλή κάθαρση (περίπου 48 ml/λεπτό). Σε ζώα, η γλιμεπιρίδη απεκκρίνεται στο γάλα. Η γλιμεπιρίδη μεταφέρεται στον πλακούντα. Η διέλευση μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού είναι χαμηλή.

Βιομετατροπή και απέκκριση: Η μέση επικρατούσα ημίσεια ζωή στον ορό, η οποία αφορά συγκεντρώσεις στον ορό που επιτυγχάνονται μετά από πολλαπλές χορηγήσεις είναι περίπου 5 έως 8 ώρες. Μετά από υψηλές δόσεις, παρατηρήθηκε ελαφρώς μεγαλύτερης διάρκειας ημίσεια ζωή.

Μετά από εφάπαξ δόση ραδιοσημασμένης γλιμεπιρίδης, το 58% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και το 35% στα κόπρανα. Δεν ανιχνεύθηκε καθόλου αμετάβλητη ουσία στα ούρα. Δύο μεταβολίτες – οι οποίοι κατά πάσα πιθανότητα είναι αποτέλεσμα ηπατικού μεταβολισμού (κύριο ένζυμο είναι το CYP2C9) – ταυτοποιήθηκαν τόσο σε ούρα όσο και σε κόπρανα: το υδροξυ παράγωγο και το καρβοξυ παράγωγο. Μετά από χορήγηση γλιμεπιρίδης από το στόμα, ο χρόνος ημίσειας ζωής της τελικής απέκκρισης των μεταβολιτών αυτών ήταν 3 έως 6 ώρες και 5 έως 6 ώρες, αντίστοιχα.

Η σύγκριση μιας μονής δόσης με πολλαπλάσια άπαξ ημερησίως δόση δεν αποκάλυψε σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική, και η ατομική διασπορά ήταν πολύ χαμηλή. Δεν υπήρξε καθόλου σχετική συσσώρευση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η φαρμακοκινητική ήταν παρόμοια στους άνδρες και στις γυναίκες, καθώς και στους νέους και στους ηλικιωμένους (άνω των 65 ετών). Σε ασθενείς με χαμηλή κάθαρση κρεατινίνης, η κάθαρση της γλιμεπιρίδης παρουσίαζε τάση αύξησης και οι μέσες συγκεντρώσεις στον ορό παρουσίαζαν τάση μείωσης, κατά πάσα πιθανότητα ως αποτέλεσμα μίας πιο ταχείας απέκκρισης λόγω χαμηλότερης δέσμευσης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η νεφρική απέκκριση των δύο μεταβολιτών ήταν μειωμένη. Συνολικά, δεν θα πρέπει να υποτεθεί κανένας επιπρόσθετος κίνδυνος συσσώρευσης σε τέτοιους ασθενείς.

Η φαρμακοκινητική σε πέντε μη-διαβητικούς ασθενείς μετά από χειρουργική επέμβαση χοληφόρων ήταν παρόμοια με εκείνη σε υγιή άτομα.

Παιδιά και έφηβοι

Μελέτη μετά από λήψη τροφής στην οποία διερευνήθηκε η φαρμακοκινητική, η ασφάλεια και η ανεκτικότητα μονής δόσης 1 mg γλιμεπιρίδης σε 30 παιδιατρικούς ασθενείς (4 παιδιά ηλικίας 10-12 ετών και 26 παιδιά ηλικίας 12-17 ετών) με διαβήτη τύπου 2 επέδειξε μέση AUC(0-last), C_{max} και t_{1/2} παρόμοια με εκείνα που είχαν παρατηρηθεί προηγουμένως στους ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι παρατηρηθείσες προκλινικές επιδράσεις εμφανίστηκαν σε εκθέσεις επαρκώς μεγαλύτερες από τη μέγιστη ανθρώπινη έκθεση, ώστε να υποδηλώνουν μικρή σχέση με την κλινική χρήση, ή οφείλονταν σε φαρμακοδυναμική δράση (υπογλυκαιμία) του συμπλόκου. Το εύρημα αυτό βασίζεται σε μελέτες συμβατικής φαρμακολογικής ασφαλείας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, γονοτοξικότητας, καρκινογονικότητας, και αναπαραγωγικής τοξικότητας. Στις τελευταίες (οι οποίες καλύπτουν την εμβρυοτοξικότητα, την τερατογένεση και την αναπτυξιακή τοξικότητα), οι παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρήθηκαν ότι οφείλονται στις επαγόμενες από το σύμπλοκο υπογλυκαιμικές επιδράσεις σε μητέρες και τέκνα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Lactose monohydrate
sodium starch glycolate, type A
microcrystalline cellulose
povidone K30
magnesium stearate

DIALOSA 1 mg δισκία: red iron oxide (E172)
DIALOSA 2 mg δισκία: yellow iron oxide (E172), indigo-carmine aluminium lake (E132)
DIALOSA 3 mg δισκία: yellow iron oxide (E172)
DIALOSA 4 mg δισκία: indigo-carmine aluminium lake (E132)
DIALOSA 6 mg δισκία: sunset yellow FCF aluminium lake (E110)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν έχουν εφαρμογή.

6.3 Διάρκεια ζωής

DIALOSA 1 mg δισκία: 2 έτη.
DIALOSA 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6mg δισκία: 3 έτη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανείς συσκευασίες blister από PVC/αλουμίνιο. -
10, 20, 30, 50, 60, 90 και 120 δισκία (σε συσκευασίες blister των 10 δισκίων η καθεμία).
Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν στο εμπόριο όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Δεν υπάρχει καμία ειδική απαίτηση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SPECIFAR ABEE

28^{ης} Οκτωβρίου 1, Αγ. Βαρβαρα 123-51, Αθήνα.

Τηλ.: 210 5401500

Fax: 210 5401600

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ