

Το montelukast είναι μία από το στόμα χορηγούμενη ενεργός ένωση που συνδέεται με υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα με τον υποδοχέα CysLT₁. Σε κλινικές μελέτες το montelukast αναστέλλει σε χαμηλές δόσεις έως 5mg τη βρογχοσπασση από εισπνοή LTD4. Βρογχοδιασταλή παρατηρήθηκε εντός 2 ωρών μετά την από του στόματος χορήγηση. Η προκαλούμενη βρογχοδιασταλτική επίδραση από ένα β-αγωνιστή ήταν αθροιστική σε αυτή που προκλήθηκε από το montelukast. Η θεραπεία με montelukast αναστέλλει τόσο την πρόωμη όσο και την όψιμη φάση της βρογχοσπασσης που προκαλείται από αντιγόνο. Το montelukast συγκρινόμενο με placebo, μείωσε την περιφερική συγκέντρωση ηωσινοφίλων στο αίμα σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς. Σε μία ξεχωριστή μελέτη, η θεραπεία με montelukast μείωσε σημαντικά τα ηωσινοφιλά στους αεραγωγούς (όπως μετρήθηκαν στα πτύελα). Σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς 2 έως14 ετών, το montelukast, συγκρινόμενο με placebo, μείωσε την περιφερική συγκέντρωση ηωσινοφίλων στο αίμα, ενώ βελτίωσε τον κλινικό έλεγχο του άσθματος.

Σε μελέτες με ενήλικες, το montelukast 10mg εφ'άπαξ ημερησίως, συγκρινόμενο με placebo, επέδειξε σημαντικές βελτιώσεις στην πρωινή FEV₁ (10,4% έναντι 2,7% μεταβολή από το αρχικό στάδιο), στην ΠΜ μέγιστη εκπνευστική ροή (PEFR) (24,5 L/min έναντι 3,3L/min μεταβολή από το αρχικό στάδιο) και σημαντική μείωση στη συνολική χρήση του β-αγωνιστή (-26,1% έναντι -4,6% μεταβολή από το αρχικό στάδιο). Η βελτίωση στη βροχολογία συμπτωμάτων κατά την ημέρα και τη νύχτα όπως αναερέθηκαν από τους ασθενείς ήταν σημαντικά καλύτερη από το placebo.

Μελέτες σε ενήλικες επέδειξαν την ικανότητα του montelukast να δρα αθροιστικά στην κλινική επίδραση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (% μεταβολή από το αρχικό στάδιο για εισπνεόμενη βεκλομεθαζόνη συν montelukast έναντι βεκλομεθαζοζίνης, έδειξαν αντίστοιχα για την FEV₁ : 5,4% έναντι 1,04%, χρήση β-αγωνιστών: -8,70% έναντι 2,64%). Συγκρινόμενο με την εισπνεόμενη βεκλομεθαζόνη (200μg δύο φορές την ημέρα χορηγούμενη με δοσομετρική συσκευή), το montelukast επέδειξε μία πιο γρήγορη αρχική ανταπόκριση, παρόλο που κατά τη διάρκεια της μελέτης 12 εβδομάδων η βεκλομεθαζόνη παρείχε μια μεγαλύτερη μέση θεραπευτική επίδραση (% μεταβολή από το αρχικό στάδιο για το montelukast έναντι της βεκλομεθαζόνης, αντίστοιχα για την FEV₁: 7,49% έναντι 13,3%, χρήση β-αγωνιστή: -28,28 έναντι -43,89%). Παρ'όλα αυτά συγκρινόμενο με τη βεκλομεθαζόνη, ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών που θεραπεύονταν με montelukast είχαν παρόμοιες κλινικές ανταποκρίσεις (π.σ 50% των ασθενών που τους χορηγήθηκε βεκλομεθαζόνη επέτυχαν μία βελτίωση από το αρχικό στάδιο στην FEV₁ κατά 11% περίπου ή και περισσότερο, ενώ περίπου 42% των ασθενών που τους χορηγήθηκε montelukast επέτυχαν την ίδια ανταπόκριση).

Σε μία 12 εβδομάδων, ελεγχόμενη με placebo μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς 2 έως 5 ετών, το montelukast 4 mg εφ'άπαξ ημερησίως, βελτίωσε τις παραμέτρους ελέγχου του άσθματος συγκριτικά με το placebo ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη θεραπεία ελέγχου (εισπνεόμενα/χορηγούμενα με εκνεφρωτή κορτικοστεροειδή ή εισπνεόμενο/χορηγούμενο με εκνεφρωτή χρωμογλυκικό νάτριο). Το εξήντα τέσ εκατό των ασθενών δεν ελάμβαναν άλλη θεραπεία ελέγχου. Το montelukast βελτίωσε το συμπτωμάτα κατά τη διάρκεια της ημέρας (συμπεριλαμβανομένου του βήχα, του συριγμού, της δυσκολίας στην αναπνοή και της περιορισμένης δραστηριότητας) και τα συμπτώματα της νύχτας σε σύγκριση με placebo. Το montelukast επίσης μείωσε σημαντικά τη χρήση β-αγωνιστή "όταν χρειάζεται" και την θεραπεία διαφυγής κρίσεως με κορτικοστεροειδή κατά την επείγουσα του άσθματος, συγκρινόμενο με το placebo. Οι ασθενείς που ελάμβαναν montelukast ήταν για σημαντικά περισσότερες ημέρες χωρίς άσθμα από αυτούς που ελάμβαναν placebo. Η θεραπευτική δράση επετεύχθηκε μετά την πρώτη δόση.

Σε μία μελέτη 12-μηνών, ελεγχόμενη με placebo, σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών με ήπιο άσθμα και επεισοδιακές εξάρσεις, το montelukast 4 mg μία φορά ημερησίως μείωσε σημαντικά (p < 0.001) την ετήσια συχνότητα των επεισοδίων ξέραρος του άσθματος (ΕΕ) σε σύγκριση με το placebo (1.60 ΕΕ έναντι 2.34 ΕΕ, αντίστοιχα), [ΕΕ ορίζεται ως ≥ 2 συνεχόμενες ημέρες με ημερησία συμπτώματα για τα οποία απαιτήθηκε χρήση β-αγωνιστή ή κορτικοστεροειδή (από του στόματος ή εισπνεόμενα) ή εισαγωγή σε νοσοκομείο για το άσθμα]. Η ποσοστιαία μείωση ως προς την ετήσια συχνότητα ΕΕ ήταν 31.9 %, με 95 % διάστημα αξιοπιστίας, ΔΔ, μεταξύ 16.9 % και 44.1 %.

Σε μία μελέτη 8 εβδομάδων σε παιδιατρικούς ασθενείς, 6 έως 14 ετών το montelukast 5mg εφ'άπαξ ημερησίως, συγκρινόμενο με placebo, βελτίωσε σημαντικά την αναπνευστική λειτουργία (FEV₁: 8,71% έναντι 4,16% μεταβολή από το αρχικό στάδιο, ΠΜ PEFR 27,9 L/min έναντι 17,8 L/min μεταβολή από το αρχικό στάδιο) και μείωση στη χορήγηση β-αγωνιστή "όταν χρειάζεται" (-11,7% έναντι +8,2% μεταβολή από το αρχικό στάδιο).

Σε μία μελέτη 12-μηνών που ανέκρινε την αποτελεσματικότητα του montelukast έναντι του εισπνεόμενου fluticasone σχετικά με τον έλεγχο του άσθματος σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ως 14 ετών με ήπιο επίμενν άσθμα, το montelukast δεν ήταν καλύτερο του fluticasone ως προς την αύξηση του ποσοστού των ημερών χωρίς θεραπεία δόσωσης (ΗΧΘΔ) για το άσθμα, τον πρωταρχικό στόχο. Κατά μέσο όρο, στη διάρκεια μίας περιόδου θεραπείας 12 μηνών, το ποσοστό των ΗΧΘΔ αυξήθηκε από 61.6 σε 84.0 % στην ομάδα με montelukast και από 60.9 % σε 86.7% στην ομάδα με fluticasone. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων ως προς την κατά μέσο όρο αύξηση του ποσοστού των ημερών ΗΧΘΔ ήταν στατιστικά σημαντική (-2.8 % με 95 % ΔΔ μεταξύ -4.7 % και -0.9 %), αλλά μέσα στα όρια που προκαθορίζονται ώστε να μην υπάρχει κλινικά κατατερότητα. Τόσο το montelukast όσο και το fluticasone βελτίωσαν επίσης τον έλεγχο του άσθματος ως προς τους δευτερευόντες παράγοντες που αξιολογήθηκαν κατά την περίοδο θεραπείας 12 μηνών:

Το FEV₁ αυξήθηκε από 1.83 L σε 2.09 L στην ομάδα του montelukast και από 1.85 L σε 2.14 L στην ομάδα fluticasone. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων υπολογισμένη με βάση τις ευθείες ελαττώσιμ τετραγώνων (LS), ως προς την μέση αύξηση του FEV₁ ήταν -0.02 % με 95 % ΔΔ μεταξύ 0.06 και 0.02. Η μέση προβλεπόμενη αύξηση του FEV₁ σε σύγκριση με την αρχική τιμή σε εκατοστιαία μεταβολή ήταν 0.6 % στην ομάδα θεραπείας με montelukast και 2.7 % στην ομάδα θεραπείας με fluticasone. Η διαφορά ως προς την μεταβολή σε σύγκριση με την αρχική τιμή του ποσοστού, % του προβλεπόμενου FEV₁, ήταν σημαντική: -2.2 % με μία 95 % ΔΔ μεταξύ -3.6 %, και -0.7 %. Το ποσοστό των ημερών με χρήση β-αγωνιστή μειώθηκε από 38.0 σε 15.4 στην ομάδα του montelukast, και από 38.5 % σε 12.8 % στην ομάδα fluticasone. Η διαφορά των μέσων LS τιμών μεταξύ των ομάδων ως προς το ποσοστό των ημερών με χρήση β-αγωνιστή ήταν σημαντική: 2.7 % με 95 % ΔΔ μεταξύ 0.9 % και 4.5 %.

Το ποσοστό των ασθενών με ένα ασθματικό επεισόδιο (ένα ασθματικό επεισόδιο ορίζεται ως η περιόδος επιδείνωσης του άσθματος, κατά την οποία απαιτείται από του στόματος χορήγηση στεροειδών, μία όχι προγραμματισμένη επίσκεψη στο γιατρό, επίσκεψη του τμήματος πρώτων βοηθειών, ή εισαγωγή στο νοσοκομείο) ήταν 32.2 % στην ομάδα του montelukast και 25.6 % στην ομάδα fluticasone. Ο λόγος των πιθανοτήτων (με 95 % ΔΔ) είναι ίσος με 1.38 (με 95 % ΔΔ) (μεταξύ 1.04 και 1.84).

Το ποσοστό των ασθενών με συστηματική (κυρίως από το στόμα) χρήση κορτικοστεροειδών κατά την διάρκεια της μελέτης ήταν 17.8 % στην ομάδα του montelukast και 10.5 % στην ομάδα fluticasone. Η διαφορά των μέσων τιμών LS μεταξύ των ομάδων ήταν σημαντική: 7.3 % με 95 % ΔΔ μεταξύ 2.9 και 11.7. Σημαντική μείωση στη βρογχοσπασση που προκαλείται από άσκηση (ΕΙΒ) δείχθηκε σε μια μελέτη 12 εβδομάδων σε ενήλικες (μέγιστη πτώση στη FEV₁ 22,33 % για το montelukast έναντι 32,40 % για το placebo, χρόνος επαναφοράς εντός 5 % από τις αρχικές τιμές της FEV₁ 44,22 min έναντι 60,64 min). Αυτή η επίδραση ήταν σταθερή σε όλη τη διάρκεια της μελέτης 12 εβδομάδων της μελέτης. Η μείωση στη ΕΙΒ αποδείχτηκε επίσης σε μια μελέτη βραχείας διάρκειας σε παιδιατρικούς ασθενείς (μέγιστη πτώση στην FEV₁ 18,27 % έναντι 26,11 %, χρόνος επαναφοράς εντός 5% από τις αρχικές τιμές στην FEV₁ 17,76 min έναντι 27,98 min). Και στις δύο μελέτες η επίδραση παρουσιάσθηκε στο τέλος του διαστήματος της εφ'άπαξ ημερησίας δόσης.

Σε ευαισθητούς στην ασπρίνη ασθματικούς ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα εισπνεόμενα και/ή από του στόματος κορτικοστεροειδή, η θεραπεία με montelukast συγκρινόμενη με το placebo, είχε αποτέλεσμα τη σημαντική βελτίωση στον έλεγχο του άσθματος (FEV₁ 8,55 % έναντι -1,74 % μεταβολή από το αρχικό στάδιο) και μείωση στη συνολική χρήση β-αγωνιστή: -27,78 % έναντι 2,09 % μεταβολή από το αρχικό στάδιο).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση: Το montelukast απορροφάται γρήγορα ύστερα από χορήγηση από το στόμα. Για τα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία των 10mg, η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C max), επιτυγχάνεται 3 ώρες (T max) ύστερα από τη χορήγησή τους σε νηστικούς ενήλικες. Η μέση βιοδιαθεσιμότητα μετά από του στόματος χορήγηση είναι 64%. Η βιοδιαθεσιμότητα μετά από του στόματος χορήγηση και η Cmax δεν επηρεάζονται από ένα συντηβιμένο γεύμα. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα αποδείχθηκαν σε κλινικές μελέτες όπου η χορήγηση επικαλυμμένων με υμένιο δισκίων των 10mg έγινε χωρίς να δίνεται σημασία στο χρόνο της τροφής.

Για τα μασώμενα δισκία των 5mg, η C max επιτυγχάνεται σε 2 ώρες μετά από τη χορήγησή τους σε ενήλικες που δεν τους έχει χορηγηθεί τροφή. Η μέση βιοδιαθεσιμότητα μετά την από του στόματος χορήγηση είναι 73%, αλλά μειώνεται στο 63% ύστερα από τη χορήγηση γεύματος.

Μετά από χορήγηση του μασώμενου δισκίου των 4 mg, σε παιδιατρικούς ασθενείς 2 έως 5 ετών που δεν τους έχει χορηγηθεί τροφή, η C max επιτυγχάνεται σε 2 ώρες μετά από τη χορήγηση τους. Η μέση C max είναι 66% μεγαλύτερη ενώ η μέση t min είναι μικρότερη από τους ενήλικες που λαμβάνουν δισκίο των 10 mg.

Κατανομή: Το montelukast συνδέεται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 99% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ο όγκος κατανομής του σε συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης, κυμαίνεται από 8 - 11 λίτρα. Μελέτες σε αρουραίους με ραδιοσημασμένο montelukast έδειξαν ελάχιστη κατανομή κατά μήκος του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού. Επιπλέον, συγκεντρώσεις του ραδιοσημασμένου υλικού 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης, ήταν ελάχιστες σε όλους τους υπόλοιπους ιστούς.

Βιομετατροπή: Το montelukast μεταβολίζεται εκτεταμένα. Σε μελέτες με χορήγηση θεραπευτικών δόσεων, οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών του montelukast στο πλάσμα δεν ανιχνεύονται σε συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης σε ενήλικες και παιδιά.

In vitro μελέτες στις οποίες χρησιμοποιούνται μικροσώματα από ανθρώπινο ήπαρ, δείχνουν ότι το κυτόχρωμα P450 3A4, 2A6 και 2C9 εμπλέκται στο μεταβολισμό του montelukast. Οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις του montelukast στο πλάσμα δεν αναστέλλουν τα κυτοχρώματα P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ή 2D6 σύμφωνα με περαιτέρω in vitro μελέτες σε μικροσώματα του ανθρώπινου ήπατος. Η συνεισφορά των μεταβολιτών στη θεραπευτική επίδραση του montelukast είναι ελάχιστη.

Απομάκρυνση: Η κάθαρση του montelukast από το πλάσμα, κυμαίνεται στα 45ml/min για υγιείς ενήλικες. Μετά από του στόματος χορήγηση δόσης ραδιοσημασμένου montelukast, 86% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε σε ουλλογές κοπράνων διάρκειας 5 ημερών και ποσοστό < 0,2% ανακτήθηκε στο ούρα. Σε συνδυασμό με εκτιμήσεις της βιοδιαθεσιμότητας του montelukast που χορηγείται από το στόμα, φαίνεται ότι το montelukast και οι μεταβολίτες του εκκρίνονται σχεδόν αποκλειστικά μέσω της χολής.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς: Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας για ηλικιωμένους, ή σε ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Μελέτες σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια δεν έχουν διεξαχθεί. Επειδή το montelukast και οι μεταβολίτες του απομακρύνονται μέσω της γληφφουρού οδού δεν αναμένεται να είναι απαραίτητη κάποια προσαρμογή στη δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη φαρμακοκινητική του montelukast σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh>9).

Με υψηλές δόσεις montelukast (20 και 60 φορές τη συνιστώμενη δοσολογία ενήλικων), παρατηρήθηκε μία μείωση στη συγκέντρωση της θεωφυλλίνης στο πλάσμα. Η επίδραση αυτή δεν έχει εμφανισθεί με τη συνιστώμενη δοσολογία των 10mg εφ'άπαξ ημερησίως.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Σε τοξικολογικές μελέτες που έγιναν σε ζώα, παρατηρήθηκαν ελάχιστες βιοχημικές μεταβολές στον ορό, στην ALT, στη γλυκόζη, στο φώσφορο και στα τριγλυκερίδια που ήταν παροδικής φύσεως. Τα σημεία τοξικότητας στα ζώα, εκδηλώθηκαν με αυξημένη έκκριση ούελου, γαστρεντερικές διαταραχές, απώλεια κοπράνων και διαταραχή ήντων. Αυτά συνέβησαν σε δόσεις που παρέχουν > 17 φορές τη συστηματική έκθεση που εμφανίζεται με την κλινικά συνιστώμενη δοσολογία. Σε πθήκους, εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε δόσεις από 150mg/kg/ημέρα (>232 φορές τη συστηματική έκθεση που εμφανίζεται με την κλινική δόση). Σε μελέτες με πειραματόζωο, το montelukast δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα για συστηματική έκθεση που ξεπερνά την κλινική συστηματική έκθεση περισσότερο από 24 φορές. Μια μικρή μείωση στο σωματικό βάρος στο νυμφικό στάδιο, παρατηρήθηκε σε μελέτη γονιμότητας σε θηλυκούς μύες με δόση 200mg/kg/ημέρα (>69 φορές την κλινική συστηματική έκθεση). Σε μελέτες με κουνέλια ένα μεγαλύτερο ποσοστό στελέως σπασμοποίησης, σε σύγκριση με ζώα αναφοράς, παρατηρήθηκε σε συστηματική έκθεση >24 φορές από την κλινική συστηματική έκθεση που παρατηρείται με την κλινική δόση. Δεν παρατηρήθηκαν οποιεσδήποτε ανωμαλίες σε αρουραίους. Το montelukast έχει αποδειχθεί ότι διαπερνά τον πλουκυντακό φραγμό και εκκρίνεται στο μητρικό γάλα των ζώων.

Δεν παρατηρήθηκαν θάνατοι μετά από χορήγηση του montelukast sodium σε δόσεις μέχρι 5000 mg/kg στα ποντίκια και στους αρουραίους, (15,000 mg/m² και 30,000 mg/m² στα ποντίκια και στους αρουραίους, αντίστοιχα) αφού δοκιμάστηκαν οι μέγιστες δόσεις. Αυτή η δόση είναι ανάλογη με 25,000 φορές τη συνιστώμενη ημερησία δόση για τους ενήλικες ανθρώπους (βάσει του βάρους 50 kg για ενήλικα ασθενή).

Το montelukast αξιολογήθηκε ότι δεν είναι φωτοτοξικό σε ποντίκια για τις UVA, UVB ή για ορατό φάσμα φωτός σε δόσεις έως 500mg/kg/ημέρα (περίπου >200 φορές με βάση τη συστηματική έκθεση).

Το montelukast δεν ήταν ούτε μεταλλάζιονσο σε in vitro και in vino δοκιμές, ούτε καρκινογόνο σε in vivo δοκιμασίες σε είδη τρωκτικών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος των εκδόχων

Mannitol, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, croscarmellose sodium, cherry flavor, iron oxide red (E172), aspartame και magnesium stearate.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

48 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία σε θερμοκρασία μέχρι 30°C – Προφύλαξη από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία συσκευάζονται σε blister πολυαμιδίου/PVC/αλουμίνιο.

Συσκευασίες των 14 και 30 δισκίων. Επιπλέον κουτί των 100 δισκίων (νοσοκομειακή συσκευασία), μόνο για την ελληνική αγορά. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις.

7. ΕΠΩΝΥΜΙΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΔΕΛΤΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ / ΚΥΠΡΟΣ

ELPEN A.E. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

Λεωφόρος Μαραθώνος 95, 19009 Πικέρμι Αττικής, Τηλ: 210 6039326-9.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΕΛΤΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ (ΕΛΛΑΔΑ)

MODULAIR 4 mg μασώμενο δισκίο: 61060/4-9-2012

MODULAIR 5 mg μασώμενο δισκίο: 61061/4-9-2012

8a. ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΕΛΤΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ (ΚΥΠΡΟΣ)

MODULAIR 4 mg μασώμενο δισκίο: 21896/11.10.2013

MODULAIR 5 mg μασώμενο δισκίο: 21897/11.10.2013

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΔΕΛΤΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΔΕΛΤΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ: 4.9.2012

ΚΥΠΡΟΣ: 11.10.2013 / 7/02/2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

16/04/2019