

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- Lopid 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
- Lopid 900 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 600 mg ή 900 mg γεμφιβροζίλης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Περιγραφή

- Lopid 600 mg: λευκά, αμφίκυρτα, ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
- Lopid 900 mg: λευκά, αμφίκυρτα, ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Lopid ενδείκνυται ως συμπλήρωμα της διαίτας και άλλων μη φαρμακολογικών θεραπειών (π.χ. άσκησης, μείωσης βάρους) για τις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Θεραπεία της σοβαρής υπερτριγλυκεριδαιμίας με ή χωρίς χαμηλή HDL χοληστερόλη
- Μικτού τύπου υπερλιπιδαιμία, όταν μια στατίνη αντενδείκνυται ή δεν γίνεται ανεκτή
- Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία, όταν μια στατίνη αντενδείκνυται ή δεν γίνεται ανεκτή.

Πρωτοπαθής πρόληψη

Μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας σε άνδρες με αυξημένη τη μη-HDL χοληστερόλη και σε υψηλό κίνδυνο για το πρώτο καρδιαγγειακό επεισόδιο, όταν μια στατίνη αντενδείκνυται ή δεν είναι ανεκτή (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Πριν την έναρξη της γεμφιβροζίλης, άλλα ιατρικά προβλήματα, όπως ο υποθυρεοειδισμός και ο σακχαρώδης διαβήτης, πρέπει να ρυθμίζονται κατά τον καλύτερο δυνατό τρόπο και οι ασθενείς πρέπει να ακολουθούν μια συγκεκριμένη διαίτα μείωσης των λιπιδίων, η οποία πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της αγωγής. Το Lopid πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος.

Δοσολογία

Ενήλικες

Το εύρος της δοσολογίας είναι 900 mg έως 1200 mg ημερησίως.

Η μόνη δόση με τεκμηριωμένη επίδραση στη νοσηρότητα είναι τα 1200 mg ημερησίως.

Βλέπε «Τρόπος χορήγησης».

Ηλικιωμένοι (άνω των 65 ετών)

Όπως και για τους ενήλικες.

Παιδιά και έφηβοι

Η θεραπεία με γεμφιβροζίλη δεν έχει μελετηθεί στα παιδιά. Εξαιτίας της έλλειψης δεδομένων η χρήση του Loricid στα παιδιά δεν συνιστάται.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (Ρυθμός σπειραματικής διήθησης 50 -80 και $30 - < 50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, αντίστοιχα), ξεκινά η αγωγή με 900 mg ημερησίως και γίνεται εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας πριν την αύξηση της δόσης. Το Loricid δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η γεμφιβροζίλη αντενδείκνυται στην ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).

Τρόπος χορήγησης

Η δόση των 1200 mg λαμβάνεται ως 600 mg δύο φορές ημερησίως, μισή ώρα πριν το πρωινό και μισή ώρα πριν το βραδινό γεύμα.

Η δόση των 900 mg λαμβάνεται άπαξ μισή ώρα πριν το βραδινό γεύμα.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ηπατική δυσλειτουργία
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία
- Ιστορικό ή προϋπάρχουσα νόσος της χοληδόχου κύστης και των χοληφόρων, συμπεριλαμβανομένων των χολολίθων.
- Συγχωρήγηση ρεπαγλινίδης, ντασαμπουβίρης, σελεξιπάκης (βλέπε παράγραφο 4.5), σιμβαστατίνης, ή ροσουβαστατίνης στα 40 mg (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5)
- Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό φωτοαλλεργίας ή φωτοτοξικής αντίδρασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φιβράτες

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυϊκές διαταραχές (μυοπάθεια/ραβδομυόλυση)

Υπάρχουν αναφορές μυοσίτιδας, μυοπάθειας και σημαντικά αυξημένης κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK) που σχετίζονται με τη γεμφιβροζίλη. Σπάνια επίσης έχει αναφερθεί ραβδομυόλυση.

Για κάθε ασθενή που παρουσιάζει διάχυτη μυαλγία, ευαισθησία των μυών και/ ή σαφώς αυξημένα επίπεδα της CPK στους μύες ($>5 \times \text{ULN}$) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο μυϊκής βλάβης. Κάτω από αυτές τις συνθήκες η αγωγή πρέπει να διακόπτεται.

Συγχωρήγηση αναστολέων της αναγωγής του HMG -CoA

Η συγχωρήγηση γεμφιβροζίλης και σιμβαστατίνης καθώς και ροσουβαστατίνης στα 40 mg αντενδείκνυται. Η ταυτόχρονη θεραπεία γεμφιβροζίλης με ροσουβαστατίνη σε χαμηλότερες δόσεις θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν το όφελος υπερτερεί των κινδύνων. Κατά τη συγχωρήγηση γεμφιβροζίλης και αναστολέων της HMG CoA αναγωγής έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρής μυοσίτιδας με σημαντικά αυξημένη κίνηση της κρεατίνης και μυοσφαιρινουρία (ραβδομυόλυση) (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5). Επειδή μπορεί να παρουσιαστούν και φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις (βλέπε παράγραφο 4.5) είναι πιθανό να χρειαστούν ρυθμίσεις της δοσολογίας.

Το όφελος των περαιτέρω μεταβολών των επιπέδων των λιπιδίων με το συνδυασμό γεμφιβροζίλης και αναστολέων της αναγωγής του HMG-CoA πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά σε σχέση με τους πιθανούς κινδύνους από αυτούς τους συνδυασμούς και συνιστάται κλινική παρακολούθηση.

Τα επίπεδα της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK) πρέπει να μετρώνται πριν την έναρξη τέτοιου είδους συνδυασμού σε ασθενείς με προδιαθεσιακούς παράγοντες για ραβδομύωση, όπως είναι οι ακόλουθοι:

- νεφρική δυσλειτουργία
- υποθυρεοειδισμός
- κατάχρηση αλκοόλ
- ηλικία > 70 ετών
- ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- προϋπάρχον ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με άλλη φιβράτη ή αναστολέα της αναγωγής του HMG-CoA

Για τους περισσότερους ασθενείς των οποίων τα επίπεδα των λιπιδίων δεν είχαν ικανοποιητική μείωση από τη μονοθεραπεία με οποιοδήποτε από τα δύο φάρμακα, τα πιθανά οφέλη θεραπείας συνδυασμού της γεμφιβροζίλης με ένα αναστολέα της αναγωγής του HMG-CoA δεν υπερτερούν του κινδύνου εμφάνισης σοβαρής μυοπάθειας, ραβδομύωσης και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας.

Χρήση σε ασθενείς με σχηματισμό χολολιθών

Η γεμφιβροζίλη μπορεί να αυξήσει την απέκκριση χοληστερόλης στη χολή αυξάνοντας τον δυνητικό σχηματισμό χολολιθών. Περιπτώσεις χολολιθίας έχουν αναφερθεί κατά τη θεραπεία με γεμφιβροζίλη. Αν υπάρχει υποψία χολολιθίας, ενδείκνυται έλεγχος της χοληδόχου κύστεως. Η θεραπεία με γεμφιβροζίλη πρέπει να διακόπτεται αν βρεθούν χολόλιθοι.

Παρακολούθηση των λιπιδίων του ορού

Κατά τη θεραπεία με γεμφιβροζίλη κρίνεται απαραίτητο να γίνεται περιοδικά προσδιορισμός των λιπιδίων του ορού. Μερικές φορές μπορεί να παρουσιαστεί μια παράδοξη αύξηση της (ολικής και LDL) χοληστερόλης σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαμία. Εάν η απόκριση είναι ανεπαρκής μετά από 3 μήνες θεραπείας στις συνιστώμενες δόσεις, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται και να εξετάζονται εναλλακτικές θεραπευτικές μέθοδοι.

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα ALAT, ASAT, αλκαλικής φωσφατάσης, LDH, CK και χολερυθρίνης. Αυτά είναι συνήθως αναστρέψιμα όταν διακόπτεται η γεμφιβροζίλη. Για αυτό το λόγο πρέπει να γίνονται περιοδικοί έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας. Η αγωγή με γεμφιβροζίλη πρέπει να σταματάει εάν εμμένουν οι διαταραχές.

Παρακολούθηση εξετάσεων αίματος

Κατά τους 12 πρώτους μήνες της χορήγησης γεμφιβροζίλης συνιστάται διεξαγωγή εξετάσεων αίματος ανά τακτά διαστήματα. Αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία, ηωσινοφιλία και υποπλασία του μυελού των οστών έχουν σπανίως αναφερθεί (βλέπε παράγραφο 4.8).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε επίσης παραγράφους 4.3 και 4.5)

Συγχορήγηση με υποστρώματα των CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1, UGT3A3 και OATP1B1

Το προφίλ των αλληλεπιδράσεων της γεμφιβροζίλης είναι σύνθετο, με αποτέλεσμα την αυξημένη έκθεση πολλών φαρμακευτικών προϊόντων όταν αυτά συγχορηγηθούν με γεμφιβροζίλη.

Η γεμφιβροζίλη αναστέλλει ισχυρά τα ένζυμα CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 και UDP γλυκουρονυλτρανσφεράση (UGT1A1 και UGT3A3) και επίσης αναστέλλει το πολυπεπτιδίο μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1) (βλέπε παράγραφο 4.5). Επιπλέον, η γεμφιβροζίλη μεταβολίζεται σε 1-O-β-γλυκουρονίδιο της γεμφιβροζίλης που επίσης αναστέλλει τα CYP2C8 και OATP1B1.

Συγχορήγηση με υπογλυκαιμικούς παράγοντες

Υπάρχουν αναφορές υπογλυκαιμικών αντιδράσεων μετά από συγχορήγηση γεμφιβροζίλης και υπογλυκαιμικών παραγόντων (από του στόματος παράγοντες και ινσουλίνη). Συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων της γλυκόζης.

Συγχορήγηση με αντιπηκτικά

Η γεμφιβροζίλη μπορεί να ενισχύσει τις δράσεις ανταγωνιστών βιταμίνης Κ αντιπηκτικών τύπου κουμαρίνης, όπως βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη, ή φαινπροκουμόνη. Η ταυτόχρονη χορήγηση γεμφιβροζίλης με αυτά τα αντιπηκτικά καθιστά αναγκαία την προσεκτική παρακολούθηση του χρόνου προθρομβίνης (INR - διεθνές ομαλοποιημένο κλάσμα). Συνιστάται προσοχή όταν τα αντιπηκτικά τύπου κουμαρίνης, ανταγωνιστών βιταμίνης Κ χορηγούνται σε συνδυασμό με γεμφιβροζίλη. Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης του αντιπηκτικού για τη διατήρηση των επιθυμητών επιπέδων της προθρομβίνης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Διατροφικό νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο. Οι ασθενείς σε διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε νάτριο, θα πρέπει να ενημερώνονται ότι αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το προφίλ αλληλεπίδρασης της γεμφιβροζίλης είναι σύνθετο. *In vivo* μελέτες δείχνουν ότι η γεμφιβροζίλη και ο μεταβολίτης της, το 1-O-β-γλυκουρονίδιο της γεμφιβροζίλης, είναι ισχυροί αναστολείς του CYP2C8 (ένα ένζυμο σημαντικό για το μεταβολισμό π.χ. της δαμπραφενίμπης, της ενζαλουταμίδης, της λοπεραμίδης, της μοντελουκάστης, της ρεπαγλινίδης, της ροσιγλιταζόνης, της πιουγλιταζόνης, της ντασαμπουβίρης, της σελεξιπάγκης και της πακλιταξέλης). Η συγχορήγηση γεμφιβροζίλης με ρεπαγλινίδη, ντασαμπουβίρη ή σελεξιπάγκη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Επιπλέον, ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης των φαρμάκων που μεταβολίζονται κυρίως από το ένζυμο CYP2C8 όταν ταυτόχρονα χρησιμοποιείται γεμφιβροζίλη. *In vitro* μελέτες έδειξαν ότι η γεμφιβροζίλη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP2C9 (ένα ένζυμο που εμπλέκεται στο μεταβολισμό π.χ. βαρφαρίνης και γλιμεπιρίδης), αλλά επίσης και των CYP2C19, CYP1A2, OATP1B1 και UGT1A1 και UGT3A3 (βλέπε παράγραφο 4.4). Το 1-O-β-γλυκουρονίδιο της γεμφιβροζίλης αναστέλλει επίσης το OATP1B1.

Ρεπαγλινίδη

Σε υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση με γεμφιβροζίλη αύξησε την AUC και τη C_{max} της ρεπαγλινίδης κατά 8,1 και 2,4 φορές, αντίστοιχα. Στην ίδια μελέτη, η συγχορήγηση με γεμφιβροζίλη και ιτρακοναζόλη αύξησε την AUC και τη C_{max} της ρεπαγλινίδης κατά 19,4 και 2,8 φορές, αντίστοιχα. Επιπλέον, η συγχορήγηση με γεμφιβροζίλη ή με γεμφιβροζίλη και ιτρακοναζόλη παρέτεινε τις υπογλυκαιμικές της επιδράσεις. Συνεπώς, η συγχορήγηση γεμφιβροζίλης και ρεπαγλινίδης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας βαριάς μορφής και αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ντασαμπουβίρη

Η συγχορήγηση γεμφιβροζίλης με ντασαμπουβίρη αύξησε την AUC και τη C_{max} της ντασαμπουβίρης (αναλογίες: 11,3 και 2,01, αντίστοιχα) λόγω αναστολής του CYP2C8. Αυξημένη έκθεση σε ντασαμπουβίρη ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο παράτασης του QT, συνεπώς, η συγχορήγηση γεμφιβροζίλης με ντασαμπουβίρη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Σελεξιπάγκη

Η συγχορήγηση γεμφιβροζίλης με σελεξιπάγκη, ένα υπόστρωμα του CYP2C8, διπλασίασε την έκθεση (AUC) στη σελεξιπάγκη και αύξησε την έκθεση (AUC) στον δραστικό μεταβολίτη, ACT-333679, κατά 11 φορές περίπου. Η συγχορήγηση γεμφιβροζίλης με σελεξιπάγκη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ενζαλουταμίδη

Σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε μία μεμονωμένη δόση 160 mg ενζαλουταμίδης μετά από γεμφιβροζίλη 600 mg δύο φορές ημερησίως, η AUC της ενζαλουταμίδης συν του δραστικού μεταβολίτη της (N- δεσμεθυλ ενζαλουταμίδη) αυξήθηκε κατά 2,2 φορές και η αντίστοιχη C_{max} μειώθηκε κατά 16%. Η αυξημένη έκθεση στην ενζαλουταμίδη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σπασμών. Η ταυτόχρονη χορήγηση θεραπείας με γεμφιβροζίλη και ενζαλουταμίδη θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η συγχορήγηση θεωρείται απαραίτητη, η δόση της ενζαλουταμίδης θα πρέπει να μειωθεί (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ροσιγλιταζόνη

Ο συνδυασμός της γεμφιβροζιλής με τη ροσιγλιταζόνη πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συγχωρήγηση με ροσιγλιταζόνη είχε ως αποτέλεσμα αύξηση κατά 2,3 φορές της συστηματικής έκθεσης σε ροσιγλιταζόνη, πιθανά λόγω αναστολής του ισοενζύμου του CYP2C8 (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης

Η συγχωρήγηση γεμφιβροζιλής και σιμβαστατίνης καθώς και ροσουβαστατίνης στα 40 mg αντενδείκνυται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Η συνδυασμένη χρήση γεμφιβροζιλής και μιας στατίνης πρέπει γενικά να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση των φιβράτων μόνων τους έχει συσχετισθεί περιστασιακά με μυοπάθεια. Έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών, συσχετιζόμενων με το μυϊκό σύστημα, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης, όταν οι φιβράτες συγχωρηγούνται με στατίνες.

Έχει επίσης αναφερθεί ότι η γεμφιβροζίλη επιδρά στην φαρμακοκινητική της σιμβαστατίνης, λοβαστατίνης, πραβαστατίνης, ροσουβαστατίνης και ατορβαστατίνης. Η γεμφιβροζίλη προκάλεσε περίπου τριπλάσια αύξηση της AUC του οξέος της σιμβαστατίνης, πιθανά οφειλόμενη σε αναστολή της γλυκουρονονιδίωση μέσω των UGT1A1 και UGT3A3 και τριπλάσια αύξηση της AUC της πραβαστατίνης, που μπορεί να οφείλεται στην παρεμπόδιση των πρωτεϊνών-μεταφορέων. Μια μελέτη έδειξε ότι η συγχωρήγηση μιας άπαξ δόσης ροσουβαστατίνης 80 mg σε υγιείς εθελοντές που ελάμβαναν γεμφιβροζίλη (600 mg δύο φορές ημερησίως) είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της μέσης C_{max} κατά 2,2 φορές και της μέσης AUC της ροσουβαστατίνης κατά 1,9 φορές. Η συγχωρήγηση άπαξ δόσης λοβαστατίνης 40 mg με γεμφιβροζίλη (600 mg δύο φορές ημερησίως για 3 ημέρες) σε υγιείς εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της μέσης AUC και της C_{max} του οξέος της λοβαστατίνης κατά 2,8 φορές. Η συγχωρήγηση άπαξ δόσης ατορβαστατίνης 40 mg με γεμφιβροζίλη (600 mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες) σε υγιείς εθελοντές, είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση της μέσης AUC κατά 1,35 φορές και καμία αύξηση στη μέση C_{max} της ατορβαστατίνης.

Αντιπηκτικά

Η γεμφιβροζίλη μπορεί να ενισχύσει την επίδραση των ανταγωνιστών βιταμίνης K αντιπηκτικών τύπου κουμαρίνης, όπως βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη, ή φαινπροκουμόνη. Η ταυτόχρονη χορήγηση γεμφιβροζιλής με αυτά τα αντιπηκτικά καθιστά αναγκαία την προσεκτική παρακολούθηση του χρόνου προθρομβίνης (INR) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Βεξαροτένη

Συγχωρήγηση της γεμφιβροζιλής με βεξαροτένη δεν συνιστάται. Μια πληθυσμιακή ανάλυση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της βεξαροτένης σε ασθενείς με δερματικό T-λέμφωμα (CTCL) έδειξε ότι η συγχωρήγηση με γεμφιβροζίλη οδήγησε σε ουσιαστικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων της βεξαροτένης στο πλάσμα.

Χολικά οξέα –ρητίνες δέσμευσης

Μπορεί να προκληθεί μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της γεμφιβροζιλής όταν χορηγείται ταυτόχρονα με φάρμακα του τύπου κοκκίων ρητίνης όπως η κολεστιπόλη. Συνιστάται η χορήγηση των φαρμάκων με διαφορά δύο ώρες ή περισσότερο.

Κολχικίνη

Ο κίνδυνος εμφάνισης μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης ενδέχεται να αυξηθεί με τη συγχωρήγηση κολχικίνης και γεμφιβροζιλής. Ο κίνδυνος αυτός ενδέχεται να είναι αυξημένος στους ηλικιωμένους και σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται κλινική και βιολογική παρακολούθηση, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού.

Η γεμφιβροζίλη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και μπορεί να υπάρξει ενδεχόμενη αλληλεπίδραση εκτόπισης με άλλα φάρμακα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση του Lorid σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα δεν είναι επαρκώς σαφείς ώστε να επιτρέπουν την εξαγωγή συμπερασμάτων για την κύηση και την εμβρυϊκή ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Το Lorid δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν είναι απολύτως αναγκαίο.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την απέκκριση της γεμιφιβροζίλης στο γάλα. Το Lorid δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά το θηλασμό.

Γονιμότητα

Μελέτες τοξικότητας επί της αναπαραγωγικής ικανότητας σε επίμυες κατέδειξαν αναστρέψιμες μειώσεις της γονιμότητας των αρσενικών επιμύων (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις μπορεί να παρουσιαστούν ζάλη και οπτικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την οδήγηση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι από το γαστρεντερικό και εμφανίζονται στο 7% περίπου των ασθενών. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν οδηγούν συνήθως σε διακοπή της θεραπείας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανάλογα με τη συχνότητα σύμφωνα με τα ακόλουθα: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών:

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Σπάνιες	Ανεπάρκεια μυελού των οστών, σοβαρή αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία, ηωσινοφιλία
Ψυχιατρικές διαταραχές Σπάνιες	Κατάθλιψη, μειωμένη γενετήσια ορμή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος Συχνές Σπάνιες	Τίγγος, κεφαλαλγία Περιφερική νευροπάθεια, παραισθησία, ζάλη, υπνηλία
Οφθαλμικές διαταραχές Σπάνιες	Όραση θαμπή
Καρδιακές διαταραχές Όχι συχνές	Κολπική μαρμαρυγή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου Σπάνιες	Οίδημα λάρυγγα
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές Συχνές Σπάνιες	Δυσπεψία Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός Παγκρεατίτιδα, σκωληκοειδίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	

Σπάνιες	Ήκτερος χολοστατικός, ηπατίτιδα, χολολιθίαση, χολοκυστίτιδα, ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Συχνές Σπάνιες	Έκζεμα, εξάνθημα Αγγειοοίδημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, κνίδωση, δερματίτιδα, αλωπεκία, αντίδραση από φωτοευαισθησία, κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Σπάνιες	Ραβδομύλυση, μυοπάθεια, μυοσίτιδα, μυϊκή αδυναμία, υμενίτιδα, μυαλγία, αρθραλγία, άλγος άκρου
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Σπάνιες	Στυτική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Συχνές	Κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις Σπάνιες	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, αιματοκρίτης μειωμένος, αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος, κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία έχει αναφερθεί. Συμπτώματα που αναφέρθηκαν μετά από υπερδοσολογία ήταν κοιλιακές κράμπες, μη φυσιολογικές ηπατικές εξετάσεις, διάρροια, αυξημένη CPK, μυϊκός πόνος και πόνος στις αρθρώσεις, ναυτία και έμετος. Οι ασθενείς ανάρρωσαν πλήρως. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας πρέπει να λαμβάνονται συμπτωματικά υποστηρικτικά μέτρα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντας που ελαττώνει τα λιπίδια του ορού
Χημική υποομάδα: Φιβράτες
Κωδικός ATC: C10A B04

Η γεμφιβροζίλη είναι ένα μη-αλογονωμένο φαινοξυπεντανοϊκό οξύ. Η γεμφιβροζίλη είναι ένας ρυθμιστικός παράγοντας των λιπιδίων που ρυθμίζει τα λιπιδιακά κλάσματα.

Ο μηχανισμός δράσης της γεμφιβροζίλης δεν έχει σαφώς καθοριστεί. Στον άνθρωπο, η γεμφιβροζίλη διεγείρει την περιφερική λιπόλυση των λιποπρωτεϊνών που είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια όπως η VLDL και τα χυλομικρά (με διέγερση της LPL). Η γεμφιβροζίλη αναστέλλει επίσης τη σύνθεση της VLDL στο ήπαρ. Η γεμφιβροζίλη αυξάνει τα HDL₂ και HDL₃ υποκλάσματα καθώς επίσης και τις απολιποπρωτεΐνες A-I και A-II.

Μελέτες σε πειραματόζωα υποδεικνύουν ότι η ανακύκλωση και απομάκρυνση της χοληστερόλης από το ήπαρ αυξάνεται με τη γεμφιβροζίλη.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι θεραπεία με φιβράτες μπορεί να μειώσει τα συμβάματα στεφανιαίας νόσου αλλά δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες στην πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου.

Στην μελέτη «Helsinki Heart Study», η οποία ήταν μια μεγάλη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo), μελέτη με 4081 άνδρες, 40 έως 55 ετών, με πρωτοπαθή δυσλιπιδαιμία (με κυρίως αυξημένη μη-HDL χοληστερόλη +/- υπερτριγλυκεριδαιμία), αλλά χωρίς προηγούμενο ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η γεμφιβροζίλη 600 mg δύο φορές ημερησίως, προκάλεσε μια σημαντική μείωση των ολικών τριγλυκεριδίων του πλάσματος, της ολικής και χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνικής χοληστερόλης και σημαντική αύξηση της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνικής χοληστερόλης. Η αθροιστική αναλογία των καρδιακών τελικών σημείων (θάνατος καρδιακής αιτιολογίας και μη-θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου) κατά τη διάρκεια 5ετούς παρακολούθησης ήταν 27,3/1.000 στην ομάδα της γεμφιβροζίλης (56 άτομα) και 41,4/1.000 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (84 άτομα) δείχνοντας μια σχετική μείωση κινδύνου της τάξεως του 34% (95% διάστημα εμπιστοσύνης, με εύρος 8,2 έως 52,6, $p < 0,02$) και μια απόλυτη μείωση κινδύνου της τάξεως του 1,4% στην ομάδα της γεμφιβροζίλης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Υπήρξε μια μείωση κατά 37% του μη-θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και μια μείωση κατά 26% των θανάτων καρδιακής αιτιολογίας. Ο αριθμός των θανάτων κάθε αιτιολογίας δεν διέφερε (44 στην ομάδα της γεμφιβροζίλης και 43 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Διαβητικοί ασθενείς και ασθενείς με σοβαρές αποκλίσεις των λιπιδιακών κλασμάτων έδειξαν μια μείωση των τελικών σημείων της στεφανιαίας νόσου κατά 68% και 71% αντίστοιχα.

Η μελέτη VA-HIT ήταν μια διπλά τυφλή μελέτη σύγκρισης γεμφιβροζίλης (1200 mg ημερησίως) με εικονικό φάρμακο σε 2531 άνδρες με ιστορικό στεφανιαίας νόσου, επίπεδα HDL-C < 40 mg/dL (1,0 mmol/L), και φυσιολογικά επίπεδα LDL-C. Μετά από ένα χρόνο, το μέσο επίπεδο HDL-C ήταν 6 % υψηλότερο και το μέσο επίπεδο τριγλυκεριδίων ήταν 31 % χαμηλότερα στην ομάδα υπό θεραπεία με γεμφιβροζίλη συγκριτικά με την ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Το πρωτεύον σημείο μη-θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θανάτου καρδιακής αιτιολογίας εκδηλώθηκε στο 17,3 % των ασθενών υπό θεραπεία με γεμφιβροζίλη και στο 21,7 % των ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (μείωση στο σχετικό κίνδυνο 22%, 95% CI, 7 έως 35 %, $p = 0,006$). Μεταξύ των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων, οι ασθενείς υπό θεραπεία με γεμφιβροζίλη παρουσίασαν μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 25 % (95% CI -6-47%, $p = 0,10$) για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, 24% (95% CI 11-36%, $p < 0,001$) για το συνδυασμένο καταληκτικό σημείο θανάτου από στεφανιαία νόσο, μη-θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή επιβεβαιωμένο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, 59% (95% CI 33-75%, $p < 0,001$) για παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, και 65% (95% CI 37-80%, $p < 0,001$) για καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η γεμφιβροζίλη απορροφάται καλά από το γαστρεντερικό σωλήνα μετά από του στόματος χορήγηση παρουσιάζοντας βιοδιαθεσιμότητα που προσεγγίζει το 100%. Καθώς η παρουσία τροφής αλλάζει ελάχιστα τη βιοδιαθεσιμότητα η γεμφιβροζίλη πρέπει να λαμβάνεται 30 λεπτά πριν από ένα γεύμα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα εμφανίζονται σε 1 έως 2 ώρες. Μετά από χορήγηση 600 mg δύο φορές ημερησίως επιτυγχάνεται C_{max} με εύρος 15 έως 25 mg/L.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 9 -13 L. Η σύνδεση της γεμφιβροζίνης και του κύριου μεταβολίτη της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι τουλάχιστον 97%.

Βιομετασχηματισμός

Η γεμφιβροζίλη υφίσταται οξείδωση μιας μεθυλικής ομάδας του δακτυλίου της για να σχηματίσει διαδοχικά έναν υδρόξυμεθυλο- και καρβόξυλο- μεταβολίτη (ο κύριος μεταβολίτης). Αυτός ο μεταβολίτης έχει χαμηλή δραστηριότητα συγκρινόμενος με τη μητρική ουσία, τη γεμφιβροζίλη, και χρόνο ημίσειας ζωής απομάκρυνσης περίπου 20 ωρών. Η γλυκουρονιδίωση σε 1-O-β-γλυκουρονίδιο της γεμφιβροζίνης αποτελεί άλλη μια σημαντική οδό αποβολής της γεμφιβροζίνης για τον άνθρωπο.

Τα ένζυμα που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της γεμφιβροζίνης δεν είναι γνωστά. Το προφίλ των αλληλεπιδράσεων της γεμφιβροζίνης και των μεταβολιτών της είναι σύνθετο (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5). *In vitro* και *in vivo* μελέτες έδειξαν ότι η γεμφιβροζίλη αναστέλλει τα CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1, UGT1A3 και OATP1B1. Το 1-O-β-γλυκουρονίδιο της γεμφιβροζίνης αναστέλλει επίσης τα CYP2C8 και OATP1B1.

Αποβολή

Η γεμφιβροζίλη απομακρύνεται κυρίως μέσω του μεταβολισμού. Περίπου το 70% της χορηγούμενης δόσης σε ανθρώπους εκκρίνεται στα ούρα, κυρίως ως συνδυασμός της γεμφιβροζίνης και των μεταβολιτών της. Λιγότερο από 6% της δόσης εκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Το 6% της δόσης ανιχνεύεται στα κόπρανα. Η ολική κάθαρση της γεμφιβροζίνης έχει εύρος από 100 έως 160 ml/min, και ο χρόνος ημίσειας ζωής απομάκρυνσης έχει εύρος από 1,3 έως 1,5 ώρες. Ακολουθεί γραμμική φαρμακοκινητική εντός του εύρους των θεραπευτικών δόσεων.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή χωρίς-αιμοδιύληση νεφρική δυσλειτουργία. Τα περιορισμένα δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση δόσεων έως 1200 mg ημερησίως σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που δεν λαμβάνουν κάποιο άλλο υπολιπιδαιμικό φάρμακο.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μια 2-ετή μελέτη της γεμφιβροζίνης, εμφανίστηκε υποκαρινικός αμφοτερόπλευρος καταρράκτης στο 10% και ετερόπλευρος καταρράκτης στο 6,3% των αρσενικών επιμύων που ελάμβαναν δόση 10πλάσια της ανθρώπινης.

Σε μια μελέτη καρκινογόνου δράσης σε μύες με δοσολογίες που αντιστοιχούσαν στο 0,1 και 0,7 της κλινικής έκθεσης (με βάση την AUC), δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές από την ομάδα ελέγχου στην συχνότητα εμφάνισης των όγκων. Σε μια μελέτη καρκινογόνου δράσης σε επίμυες με δοσολογίες που αντιστοιχούσαν στο 0,2 και 1,3 της κλινικής έκθεσης (με βάση την AUC), η συχνότητα εμφάνισης των καλοηθών ηπατικών οζιδίων και των ηπατικών καρκινωμάτων ήταν σημαντικά αυξημένη στα αρσενικά που ελάμβαναν υψηλή δοσολογία, και η συχνότητα εμφάνισης των ηπατικών καρκινωμάτων ήταν επίσης αυξημένη στα αρσενικά που ελάμβαναν χαμηλή δοσολογία, αλλά αυτή η αύξηση δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Ηπατικοί όγκοι, οφειλόμενοι σε γεμφιβροζίλη και άλλες φιβράτες, στα μικρά τρωκτικά θεωρείται γενικά ότι σχετίζονται με τον εκτεταμένο πολλαπλασιασμό των υπεροξειδωσώματων σε αυτά τα είδη και, συνεπώς, είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας.

Στους αρσενικούς επίμυες, η γεμφιβροζίλη προκάλεσε καλοήθεις όγκους των κύτταρων του Leydig. Η κλινική συσχέτιση αυτών των ευρημάτων είναι ελάχιστη.

Σε μελέτες τοξικότητας επί της αναπαραγωγικής ικανότητας, η χορήγηση γεμφιβροζίλης σε δόση περίπου διπλάσια της ανθρώπινης (με βάση το εμβαδόν της επιφάνειας σώματος) σε αρσενικούς επίμυες για 10 εβδομάδες είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της γονιμότητας. Η γονιμότητα ανακτήθηκε μετά από μια περίοδο ελεύθερης φαρμάκου 8 εβδομάδων. Η γεμφιβροζίλη δεν ήταν τερατογόνος, ούτε σε επίμυες, ούτε σε κουνέλια. Η χορήγηση γεμφιβροζίλης σε δόσεις 1 και 3 φορές μεγαλύτερες της ανθρώπινης (με βάση το εμβαδόν της επιφάνειας σώματος) σε θηλυκά κουνέλια κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης προκάλεσε μια δόσοεξαρτώμενη μείωση στο μέγεθος του νεογνού. Η χορήγηση γεμφιβροζίλης σε δόση 0,6 και 2 φορές μεγαλύτερη της ανθρώπινης (με βάση το εμβαδόν της επιφάνειας σώματος) σε θηλυκούς επίμυες από την 15^η ημέρα της κύησης έως τον απογαλακτισμό προκάλεσε δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στο βάρος κατά τη γέννηση καθώς και καταστολή της ανάπτυξης του νεογνού κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Τοξικότητα στη μητέρα παρατηρήθηκε και στα δύο είδη και η κλινική συσχέτιση των μειώσεων στο μέγεθος των νεογνών των κουνελιών και των επιμύων είναι αμφίβολη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Lopid 600 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Πυρήνας δισκίου:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Προζελατινοποιημένο άμυλο
Πυριτίου οξείδιο κολλοειδές (άνυδρο) (E551)
Πολυσορβικό 80 (E433)
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου:

Υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη (E464)
Τιτανίου διοξείδιο E171
Τάλκης (E553b)
Πολυδιμεθυλοσιλοξάνιο
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000

Lopid 900 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Πυρήνας δισκίου:

Πυριτίου οξείδιο κολλοειδές (άνυδρο) (E551)
Κατακρημνισμένο πυρίτιο (E551)
Προζελατινοποιημένο άμυλο
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (τύπος Α)
Πολυσορβικό 80 (E433)
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη δισκίου:

Υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη (E464)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Τάλκης (E553b)
Πολυδιμεθυλοσιλοξάνιο
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Lopid 600 mg και 900 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

600 mg: Κυψέλες (blisters) από PVC/Aluminium με 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 196, 500 και 600 δισκία.

900 mg: Κυψέλες (blisters) από PVC/Aluminium με 20, 30 και 100 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,
Λ. Μεσογείων 243,
154 51 Ν. Ψυχικό,
Τηλ.: 210 6785800

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

LOPID 600 mg: 30734/07-04-2016

LOPID 900 mg: 30735/07-04-2016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

LOPID 600 mg: 30-10-89/07-04-2016

LOPID 900 mg: 29-10-93/07-04-2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

05/2021