

Νέες απαντήσεις στα χρόνια ερωτηματικά των ασθενών με ήπια-μέτρια ψωρίαση

Μυρτώ Τρακατέλλη

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας

Β' Παν. Δερματολογική Κλινική Νοσοκομείο Παπαγεωργίου

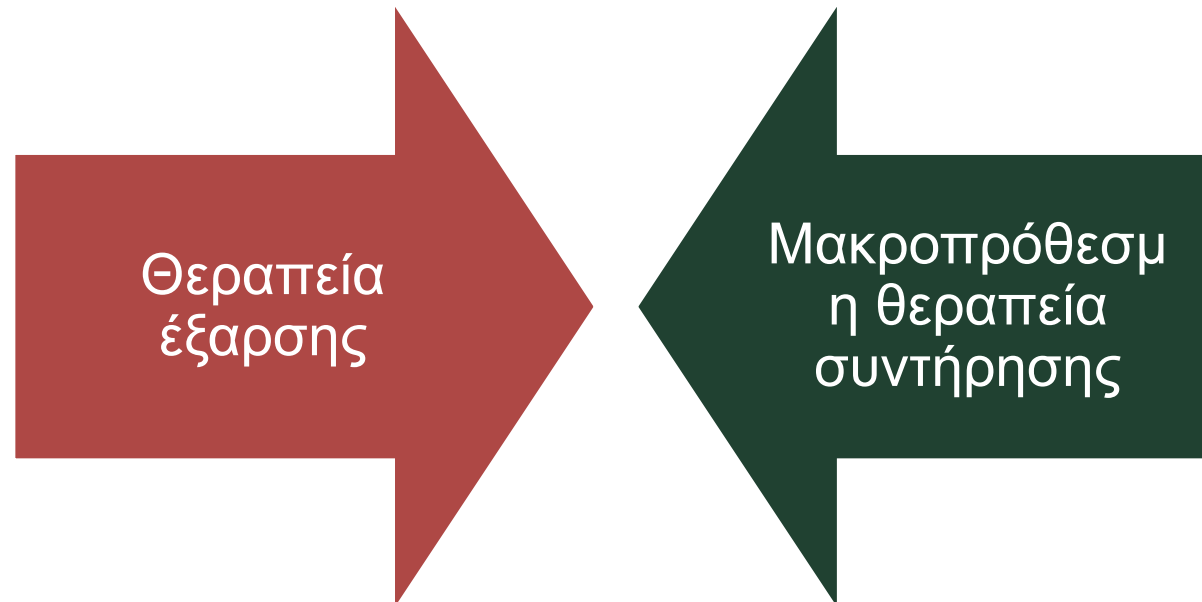
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Dermatology
beyond the skin



Θεραπεύοντας την ψωρίαση...

- Η ψωρίαση ως **χρόνια** φλεγμονώδης δερματική ασθένεια απαιτεί **μακροπρόθεσμη διαχείριση** για τους περισσότερους ασθενείς



Θέση της τοπικής θεραπείας στην ψωρίαση...

Οι περισσότεροι ασθενείς (~80%) διαγιγνώσκονται με ήπια έως μέτρια νόσο^{1,2}

Οι τοπικοί παράγοντες θεωρούνται η **βάση** της θεραπείας^{2,3}

- 1. Helmick CG et al Am J Prev Med 2014;47(1):37–45;
- 2. Menter A et al. J Am Acad Dermatol 2009;60:643–59;
- 3. Mrowietz U et al. Arch Dermatol Res 2011;303:1–10

Τοπική αγωγή στην ψωρίαση : ακρογωνιαίος λίθος στη διαχείριση της νόσου



- 1. Helmick CG et al Am J Prev Med 2014;47(1):37–45; 2. Menter A et al. J Am Acad Dermatol 2009;60:643–59; 3. Mrowietz U et al. Arch Dermatol Res 2011;303:1–10

Αποτελεσματικότητα τοπικών θεραπειών

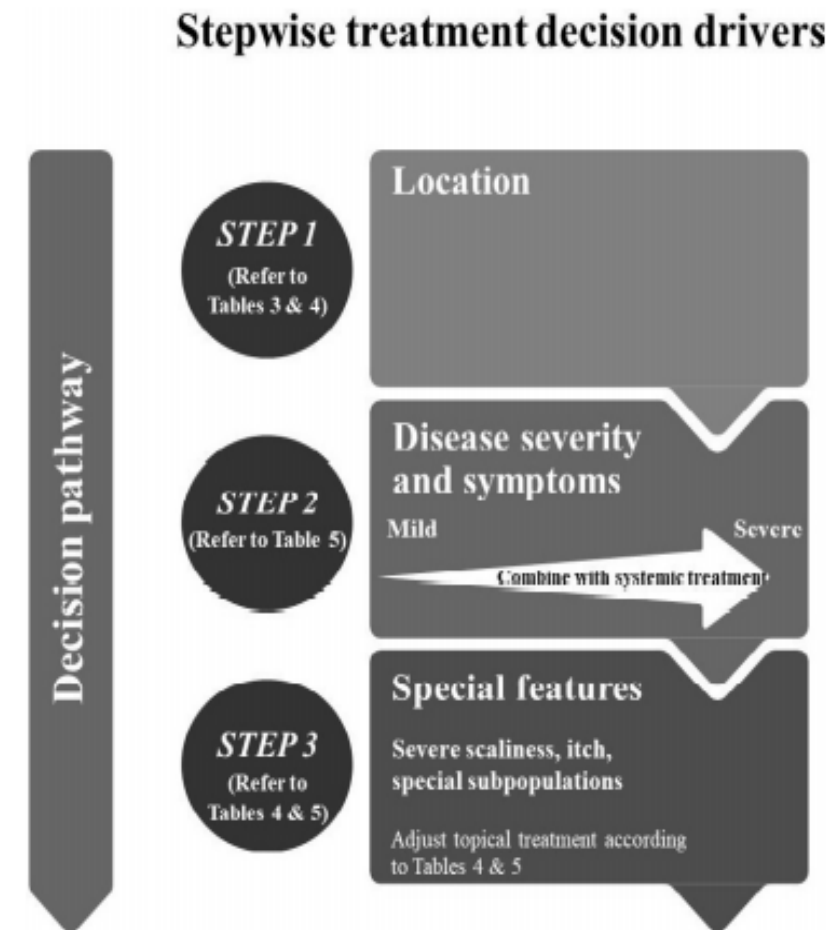


Table 5 Clinical effectiveness of topical treatments on psoriasis symptoms

Key feature of psoriasis	Corticosteroid	Vitamin D analogue	Cal/BD foam fixed-dose combination ^a	Topical calcineurin inhibitor	Salicylic acid	Urea	Tar ^b
Redness	+++	+ / ++	+++	+ / +++ ^c	0	0	+
Scaling	+	+ / +++ ^d	++	0	+++	++	+
Thickness or infiltration	++	+ / ++	+++	+	0	0	++
Itching	++ / +++	0	+++	++	0	+	++

Symbols represent clinical effectiveness, where + = somewhat effective and +++ = very effective; 0 represents no or minimal impact on the symptom. This information is based on the expert opinion and clinical experience of the authors and provides a suggested option for a given clinical scenario to contribute to an informed decision; it does not advise that a given treatment is warranted. Only the most commonly used vehicles are included in the Table. It is not intended as a comprehensive list. Clinical effectiveness is based on the active ingredients; overall effectiveness in the real world is also driven by patient adherence and the vehicle plays an important part in patient behaviour. ^aCal/BD is marketed by LEO Pharma, the sponsor of this work, under the tradenames (UK) Enstilar (Cal/BD foam) and Dovobet (Cal/BD gel and ointment). ^bUse of tar is country-specific: coal-tar preparations are used in the UK³² and elsewhere as part of the Goeckermann regimen³³; however, tar is rarely used in Switzerland, Austria, or Scandinavia. ^c++ = when used on face. ^dCream = +; ointment = ++.

Figure 1 Topical treatment algorithm

Αφρός Cal/BD: Το μεγαλύτερο κλινικό προγράμμα στην τοπική θεραπεία της ψωρίασης

Προκλινικό	Φάση I	Φάση II	Φάση III	Μη παρεμβατική
In vitro Υπερκορεσμός, βιοδιαθεσιμότητα, διείσδυση στο δέρμα	Ασφάλεια n = 213 Υγιείς εθελοντές	Τέστ πλακών vs. φορέας αφρού, BD αφρός, αλοιφή Cal/BD, n = 24	PSO-FAST vs. φορέας n = 426	Ελλάδα  Αποτελεσματικότητα σε συνθήκες καθημερινής πρακτικής n=400
In vivo / in vitro vs. Αλοιφή Cal/BD Τοπική ανεκτικότητα (minipigs) διείσδυση στο δέρμα (pig skin)	Αγγειοσυστολή/ Ισχύς στεροειδούς n = 35 Υγιείς εθελοντές	Επαλήθευσης vs. Επιμέρους συστατικά n= 302	PSO-ABLE vs. γέλη Cal/BD n = 463	Γερμανία  Αποτελεσματικότητα & ανεκτικότητα σε συνθήκες καθημερινής πρακτικής n=410
		Head-to-head σύγκριση vs. αλοιφή Cal/BD n = 376	PSO-INSIGHTFUL Προτίμηση ασθενών Cross-over vs. γέλη Cal/BD	ΗΠΑ  Εμπειρίες πραγματικού κόσμου Έλεγχος φακέλων n=105
		Συστηματική έκθεση μέγιστης χρήσης n = 35	PSO-LONG 52 εβδομάδες Θεραπεία συντηρησης με αφρό Cal/BD	Ισπανία  Ικανοποίηση ασθενούς και γιατρού n=446
		Παιδιατρική 12-17 ετών n=106		

Lind et al., 2016

Hollesen Basse et al., 2014

Queille-Roussel et al., 2015

Queille-Roussel et al., 2016

Queille-Roussel et al., 2015

Lebwohl et al., 2016

Koo et al., 2016

Taraska et al.

Taraska et al., 2016

Leonardi et al., 2015

Paul et al., 2016

Hong et al., 2017

Gerdes et al., 2018

Wu et al., 2019

Velasco et al., 2019

Θεραπευτικές συστάσεις τοπικής αγωγής

Table IV. Strength of recommendations for the treatment of psoriasis using topical therapies*

Agent	Strength of recommendation	Level of evidence	References
Class I corticosteroids	A	I	13-16, 73
Class II corticosteroids	B	II	17, 18
Class III/IV corticosteroids	A	I	19-21, 72
Class V/VI/VII corticosteroids	A	I	22, 23
Vitamin D analogues	A	I	30, 32, 37, 38, 72, 73
Tazarotene	A	I	39, 40, 75
Tacrolimus and pimecrolimus	B	II	43, 44, 77, 78
Anthralin	C	III	54, 55
Coal tar	B	II	56, 57
Combination corticosteroid and salicylic acid	B	II	63
Combination corticosteroid and vitamin D analogue	A	I	37, 38, 64-66
Combination corticosteroid and tazarotene	A	I	67-69
Combination tacrolimus and salicylic acid	B	II	71

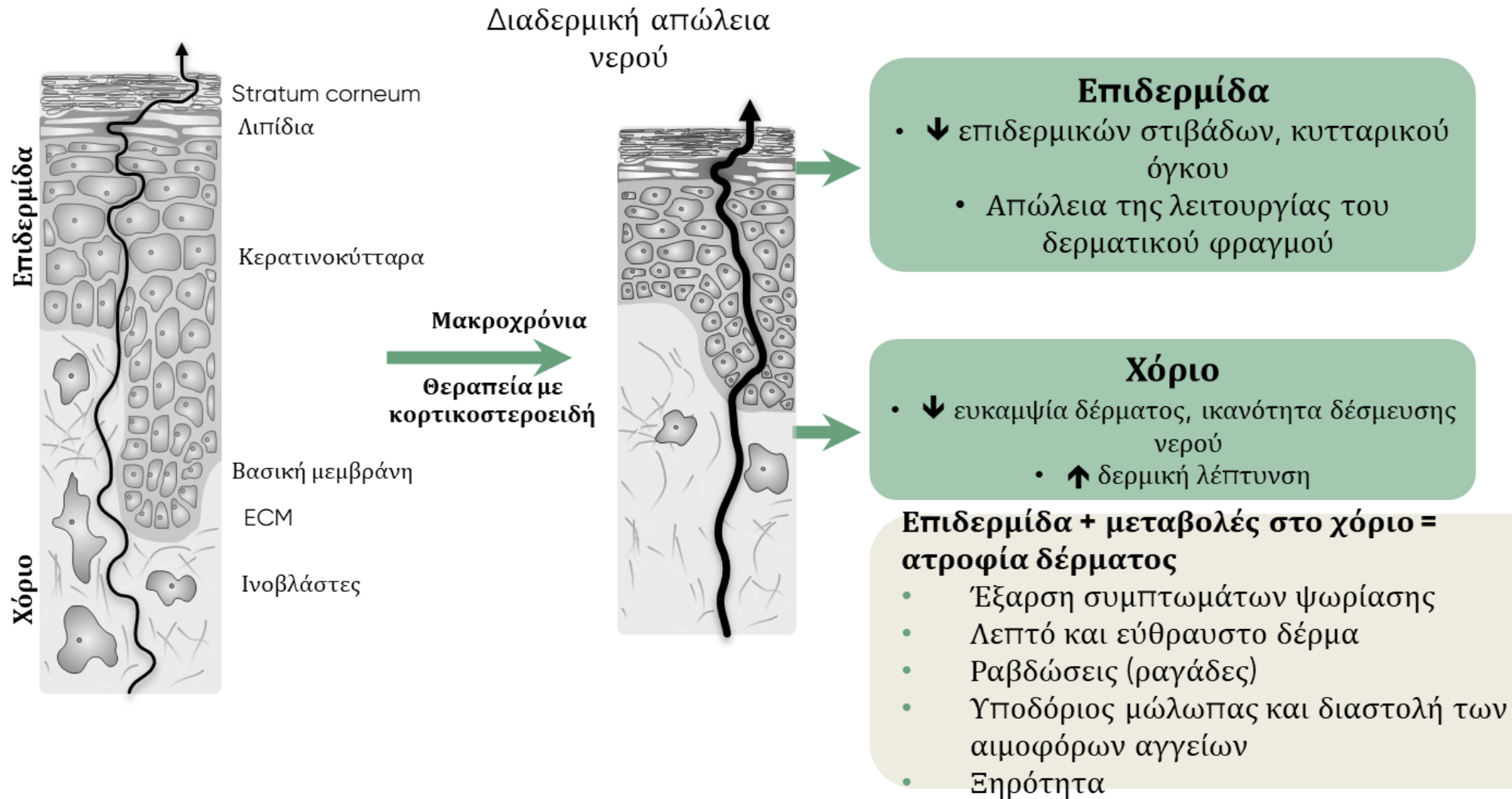
*Although there are two controlled studies that evaluate the efficacy of one nonmedicated moisturizer (aloe vera gel), the results of these studies are contradictory; therefore no strength of recommendations for its use is included in this table. As there are also no controlled studies evaluating the efficacy of salicylic acid, no strength of recommendations for its use is included in the table.

Ο συνδυασμός κορτικοστεροειδούς και αναλόγου Βιταμίνης D περιορίζει την πιθανή ατροφία δέρματος

Μηχανισμός	Επίδραση κορτικοστεροειδούς ¹	Επίδραση Βιταμίνης D ²	Συνολική κλινική επίδραση της θεραπείας συνδυασμού
Σύνθεση λιπιδίων	↓	↑	Αποτρέπει τη δυσλειτουργία του επιδερμικού φραγμού και την απώλεια νερού που προκαλείται από τα κορτικοστεροειδή
Αντιμικροβιακά πεπτίδια	↓	↑	
Πολλαπλασιασμός κερατινοκυττάρων	↓	=	Μειώνει την επιδερμική λέπτυνση που προκαλείται από τη χρήση κορτικοστεροειδών μέσω της μείωσης των επιδερμικών κυττάρων
Μεταβολή στη δομή του ιστού – Υαλουρονικό οξύ – Στρώμα μεταλλοπρωτεΐναιών	↓	↑	Περιορίζει τη λέπτυνση της επιδερμίδας που προκαλείται από τη χρήση κορτικοστεροειδών μέσω της απώλειας του κυτταρικού όγκου
Σύνθεση και μεταβολή κολλαγόνου	↓	↑	Μειώνει την επιδερμική λέπτυνση που προκαλείται από τη χρήση κορτικοστεροειδών
Σύνθεση γλυκοζαμίνης	↓	↑	Αυξάνει την ικανότητα δέσμευσης νερού του δέρματος, μειώνοντας τη δερμική λέπτυνση που προκαλείται από τα κορτικοστεροειδή
Σύνθεση ελαστικών ινών	↓	↑	Ελαττώνει τη μείωση της ελαστικότητας/ευκαμψία του δέρματος που παρατηρείται κατά τη μονοθεραπεία με κορτικοστεροειδή

Figure Legend:
↓ downregulated;
↑ upregulated;
= normalized
1. Jensen JM et al. Allergy 2012;67:413–423; 2. Hong SP et al. Br J Dermatol 2010;162:1251–1260

Η μακροχρόνια μονοθεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να οδηγήσει σε **ατροφία** του δέρματος



Arrow represents relative amounts of transepidermal water loss ECM, Extracellular matrix 1. Schoepe S et al. Exp Dermatol 2006;15:406–420

Μοναδική Η2Η μελέτη αφρού Cal/BD με πολύ ισχυρό στεροειδές: **Λιγότερες** ευρυαγγείες και καλύτερη εικόνα του **πάχους** της επιδερμίδας (Δερματοσκόπηση)

Κλινική εικόνα



Δερματοσκόπηση

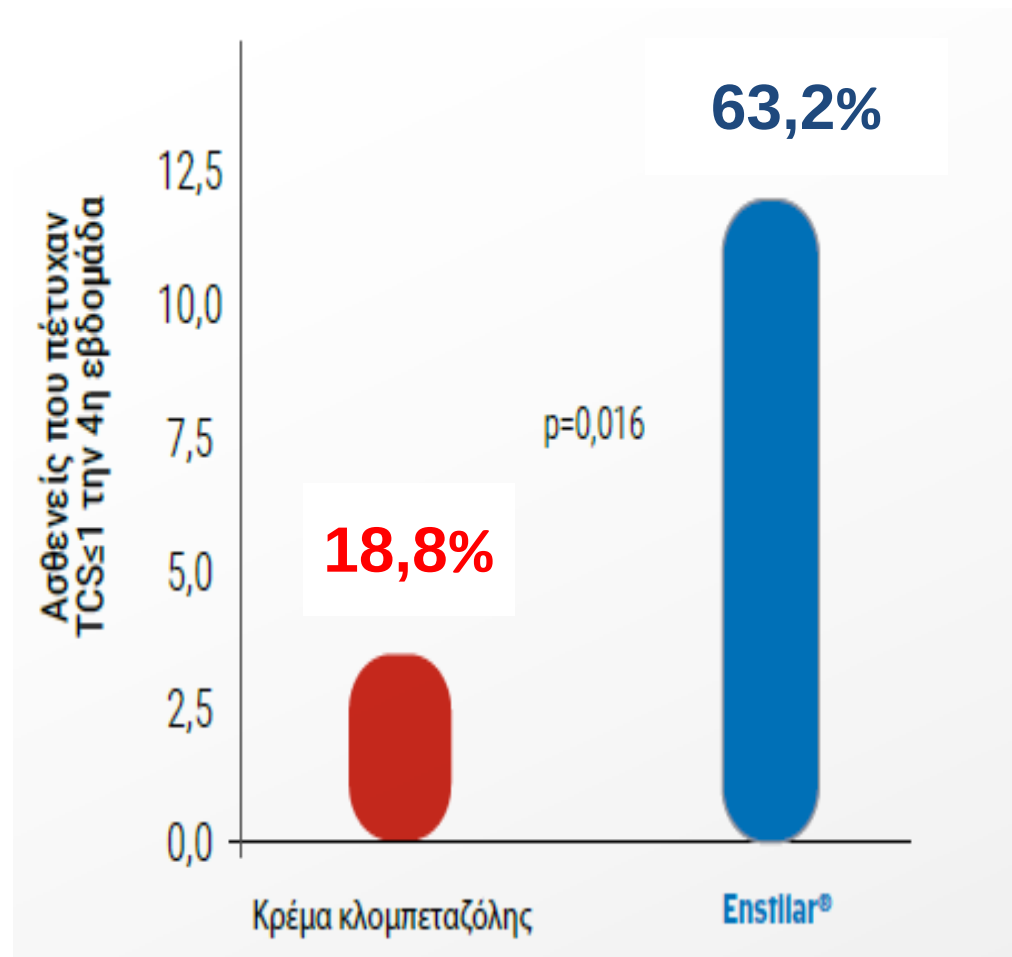


Ασθενής 4 εβδομάδες
μετά τη διακοπή της κλομπεταζόλης
Γραμμικά αγγεία και Φολίδωση
σε δερματοσκόπηση

Ασθενής 4 εβδομάδες
μετά τη διακοπή του Enstilar®
Γραμμικά αγγεία
σε δερματοσκόπηση

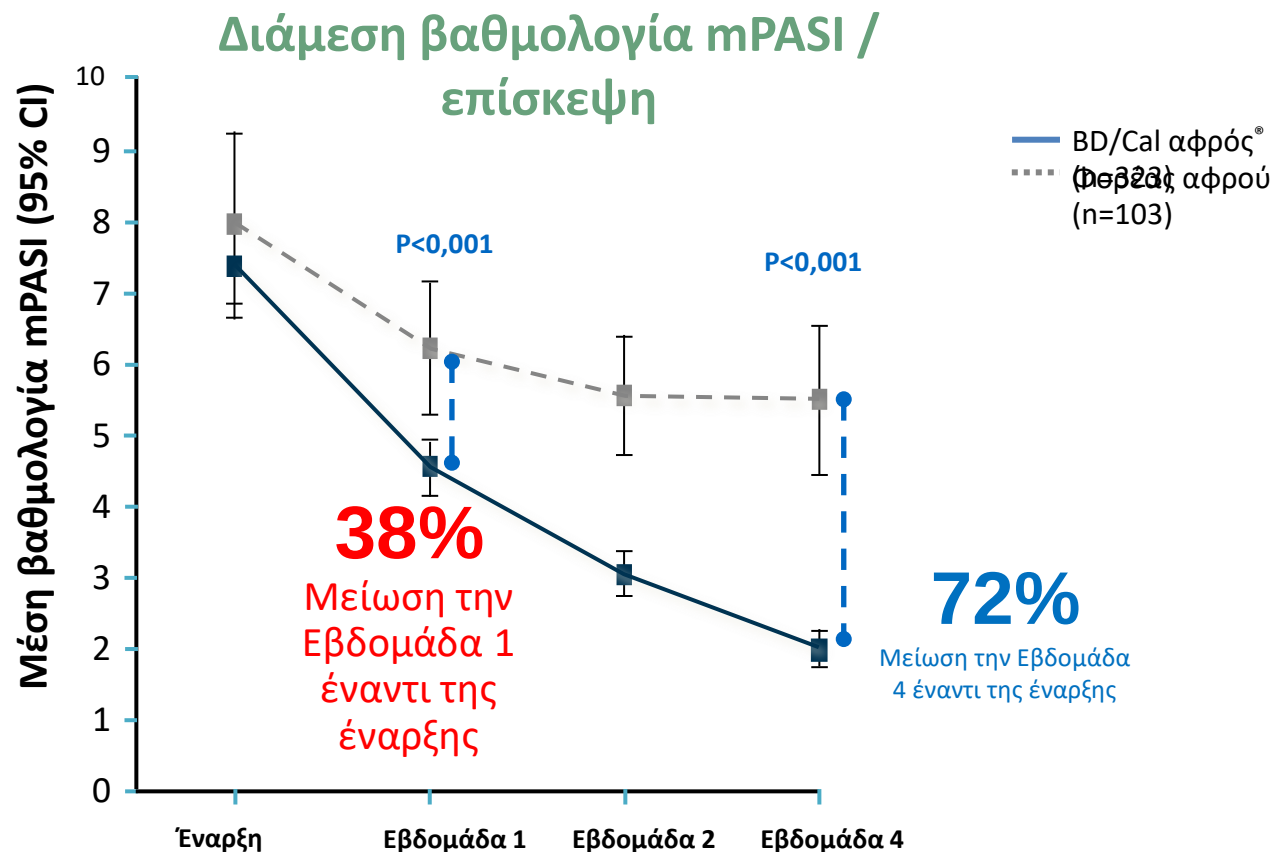
Μοναδική H2H μελέτη αφρού Cal/BD με πολύ ισχυρό στεροειδές: Κλινικά αποτελέσματα την 4η εβδομάδα:

**Περισσότεροι ασθενείς πέτυχαν
με τον αφρό Cal/ BD TCS ≤ 1 σε
σύγκριση με την κρέμα
κλομπεταζόλης**



1. Yélamos O, et al. Non-invasive clinical and microscopic evaluation of the response to treatment with clobetasol cream versus calcipotriol/betamethasone dipropionate foam in mild to moderate plaque psoriasis: an investigator-initiated, phase IV, unicentric, open, randomized clinical trial. Poster presented at: 28th EADV Congress; 2019 Oct 9-13; Madrid, Spain

Ο αφρός Cal/BD δείχνει σημαντική και ορατή βελτίωση της ψωρίασης από την Εβδομάδα 1



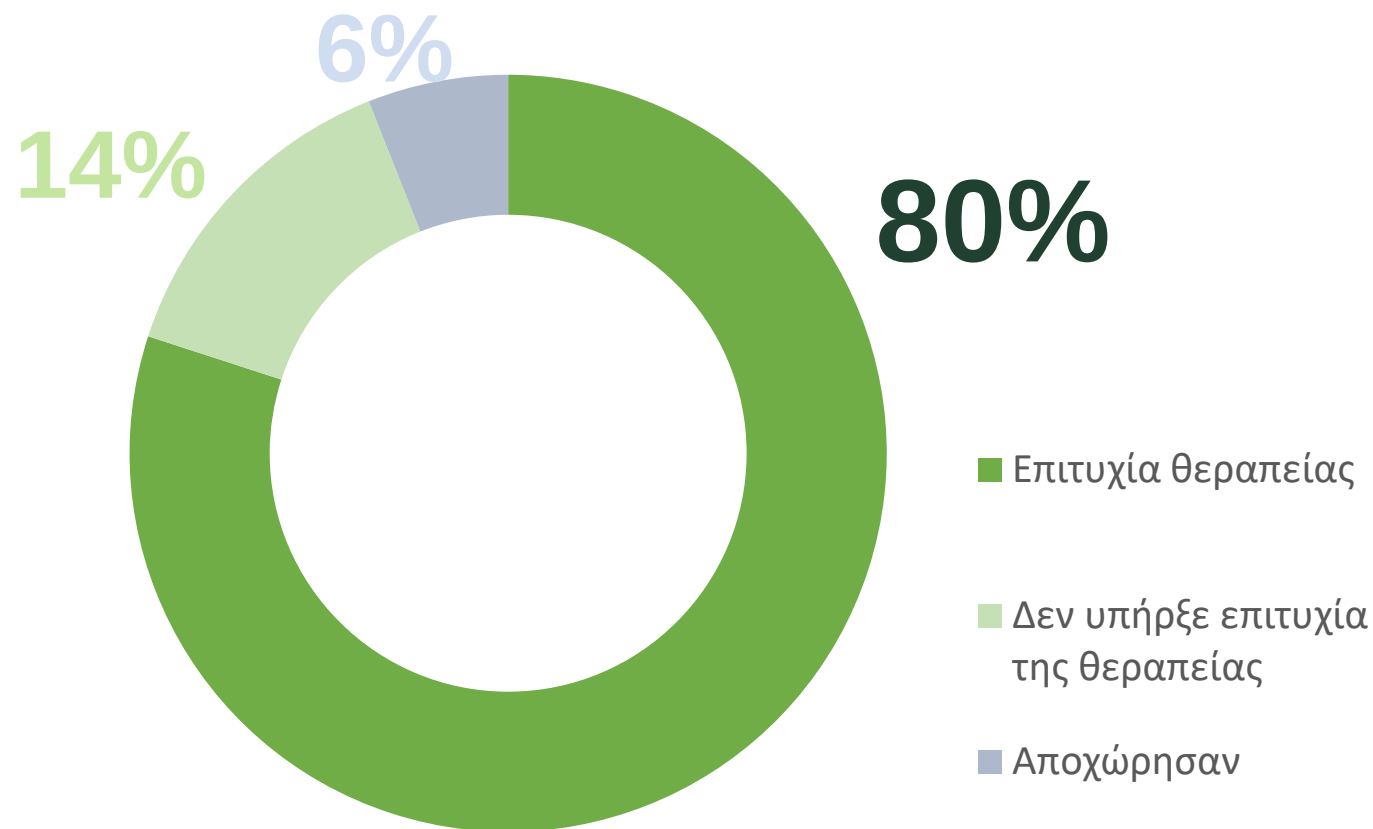
mPASI= τροποποιημένος Δείκτης Έκτασης και Βαρύτητας της Ψωρίασης
Συνολική αξιολόγηση του ιατρού στον πληθυσμό των ασθενών, n(%):
ήπια (66 [15,3]), μέτρια (319 [74,9]), σοβαρή (42 [9,9])

Leonardi C, et al. *J Drugs Dermatol*. 2015;14:1468–1477

Προσαρμογή από Leonardi C, et al.
J Drugs Dermatol. 2015

8/10 ασθενείς με θεραπευτική επιτυχία

521 από 650 ασθενείς στη μελέτη PSO-Long

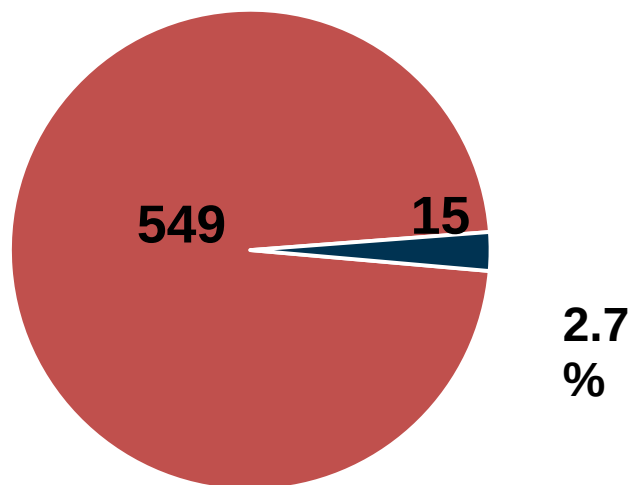


- 80% των ασθενών που κατανεμήθηκαν στη θεραπεία στην ανοικτή φάση τυχαιοποιήθηκαν κατόπιν επιτυχίας της θεραπείας¹. (21,1% παρουσίασαν βαθμολογία κατά PGA «καθαρό δέρμα» και 78,9% βαθμολογία κατά PGA «σχεδόν καθαρό δέρμα»).

¹650 ασθενείς κατανεμήθηκαν σε θεραπεία στη μελέτη ανοικτής επισήμανσης, και στους 521 εξ αυτών υπήρξε επιτυχία της θεραπείας. ²Ασθενείς που αποχώρησαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή στο τέλος της φάσης ανοικτής επισήμανσης (n=105): δεν υπήρξε επιτυχία θεραπείας (n=68), έλλειψη αποτελεσματικότητας (n=4), αποχώρηση του ασθενούς (n=11), αποτυχία κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση (n=1), ανεπιθύμητο συμβάν (n=2), απώλεια κατά την παρακολούθηση (n=9), άλλοι λόγοι (n=10). ³Ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν εσφαλμένα κατόπιν αποτυχίας της θεραπείας στη φάση ανοικτής επισήμανσης (n=24).

Συνολικό προφίλ ανοχής και ασφάλειας αφρού Cal/BD

Συγκεντρωτικά συμβάντα από 564 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σε 3 μελέτες Φάσης 2 και 3



■ Καμία ανεπιθύμητη...

- *ADR: Ανεπιθύμητο συμβάν πιθανώς σχετιζόμενο με το υπό έρευνα προϊόν
- HPA, Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια

15 ανεπιθύμητες αντιδράσεις από 564 ασθενείς σε 3 μελέτες

Κυρίως αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής όπως πόνος, κνησμός και ερεθισμός

Δεν εμφανίστηκε ατροφία δέρματος

PSO-FAST, Μελέτη έναντι συστατικών και αλοιφής¹

Δεν παρατηρήθηκε καμία ευαισθητοποίηση

Μελέτη ασφάλειας δέρματος²

Καμία κλινικά σημαντική επίδραση στον άξονα HPA ή στην ομοιόσταση ασβεστίου

Μελέτη MUSE³

Κλινικά περιστατικά κατά βαρύτητα – εξέλιξη στις 4 εβδομάδες

Έναρξη

Ήπια-μέτρια
ψωρίαση



Δύσκολα
σημεία



Σοβαρή
ψωρίαση



Εβδομάδα 1



Εβδομάδα 4



Αποτέλεσμα μετά από 1 & 4 εβδομάδες θεραπείας

Έναρξη



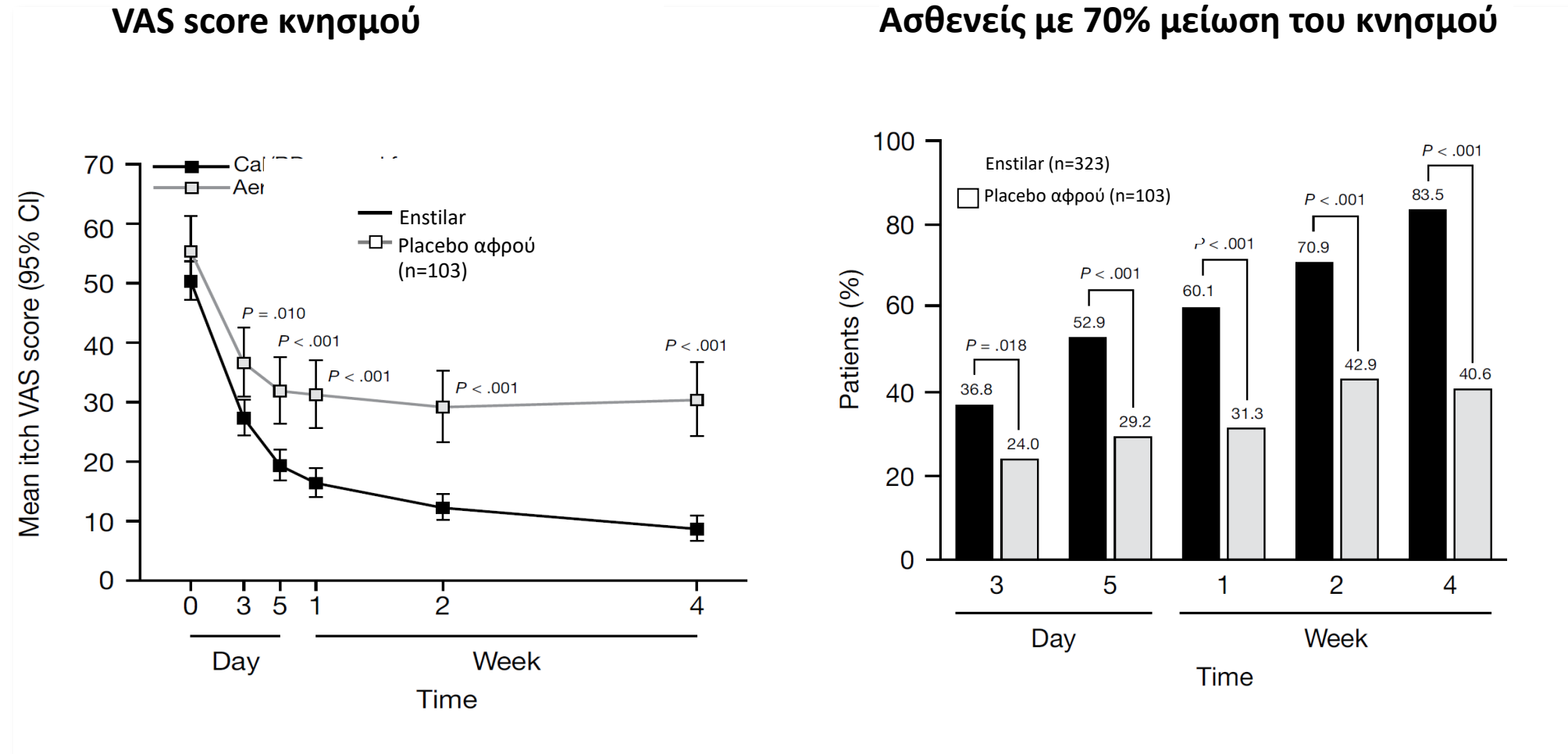
Εβδομάδα 1



Εβδομάδα 4



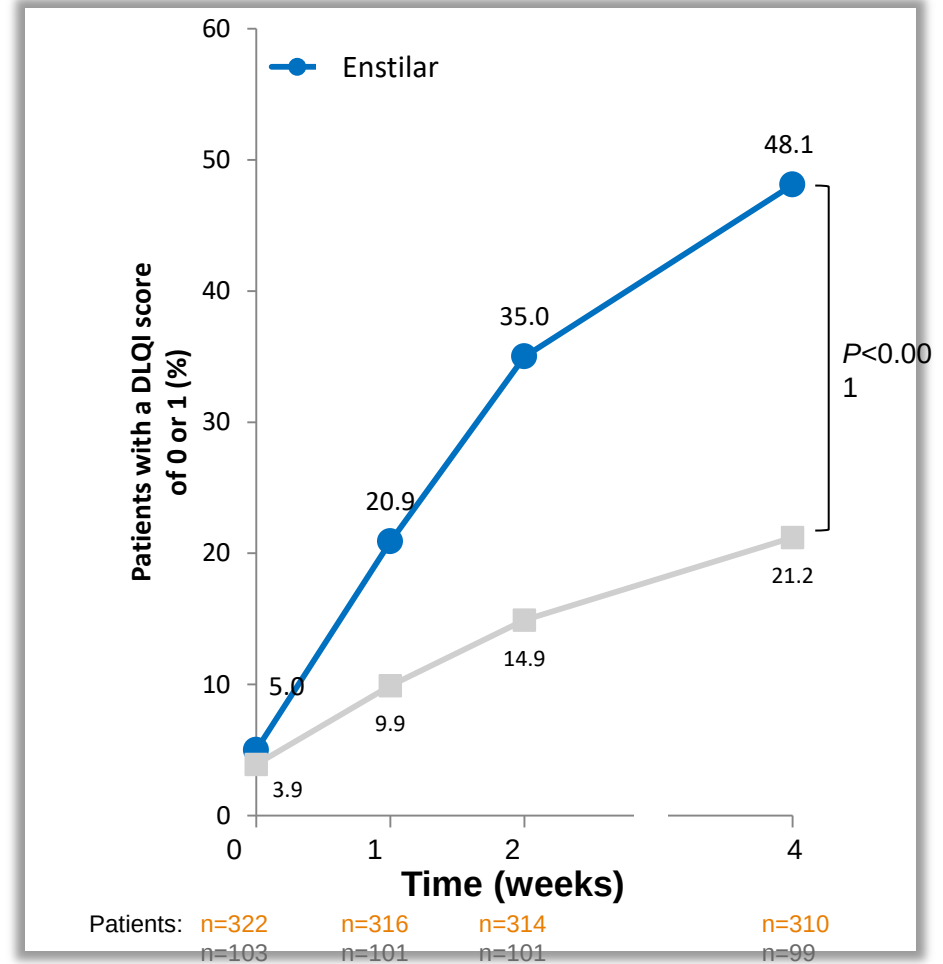
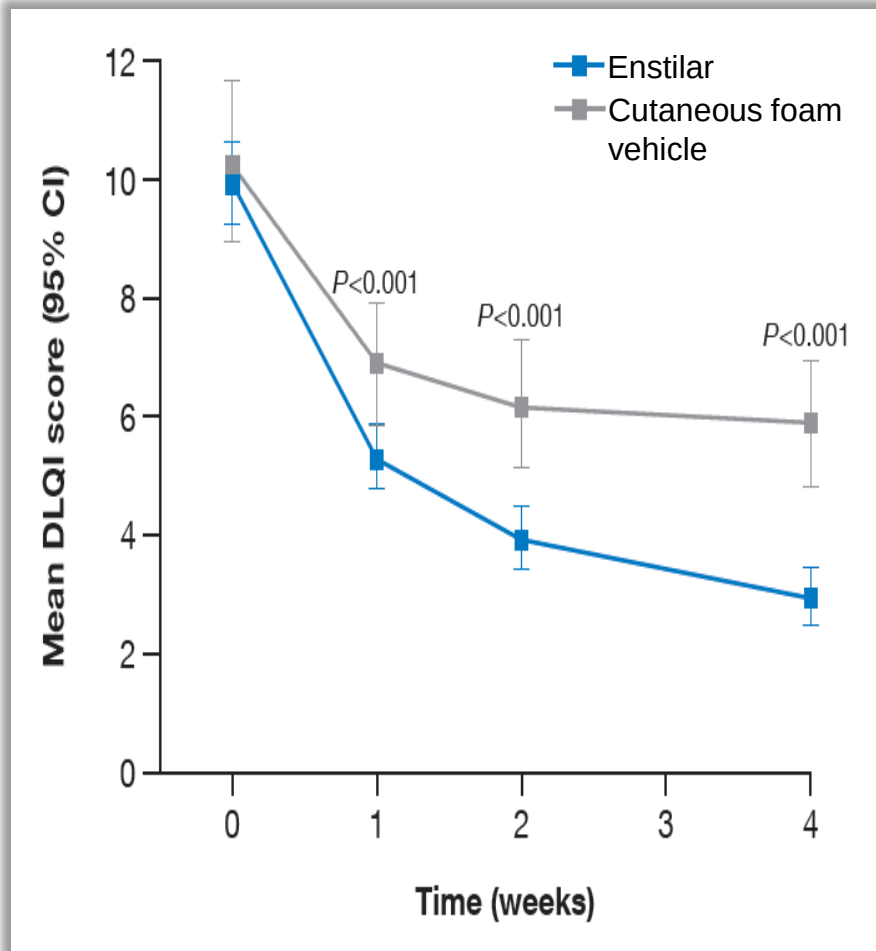
Άμεση και σημαντική ανακούφιση από τον κνησμό



VAS, visual analogue scale

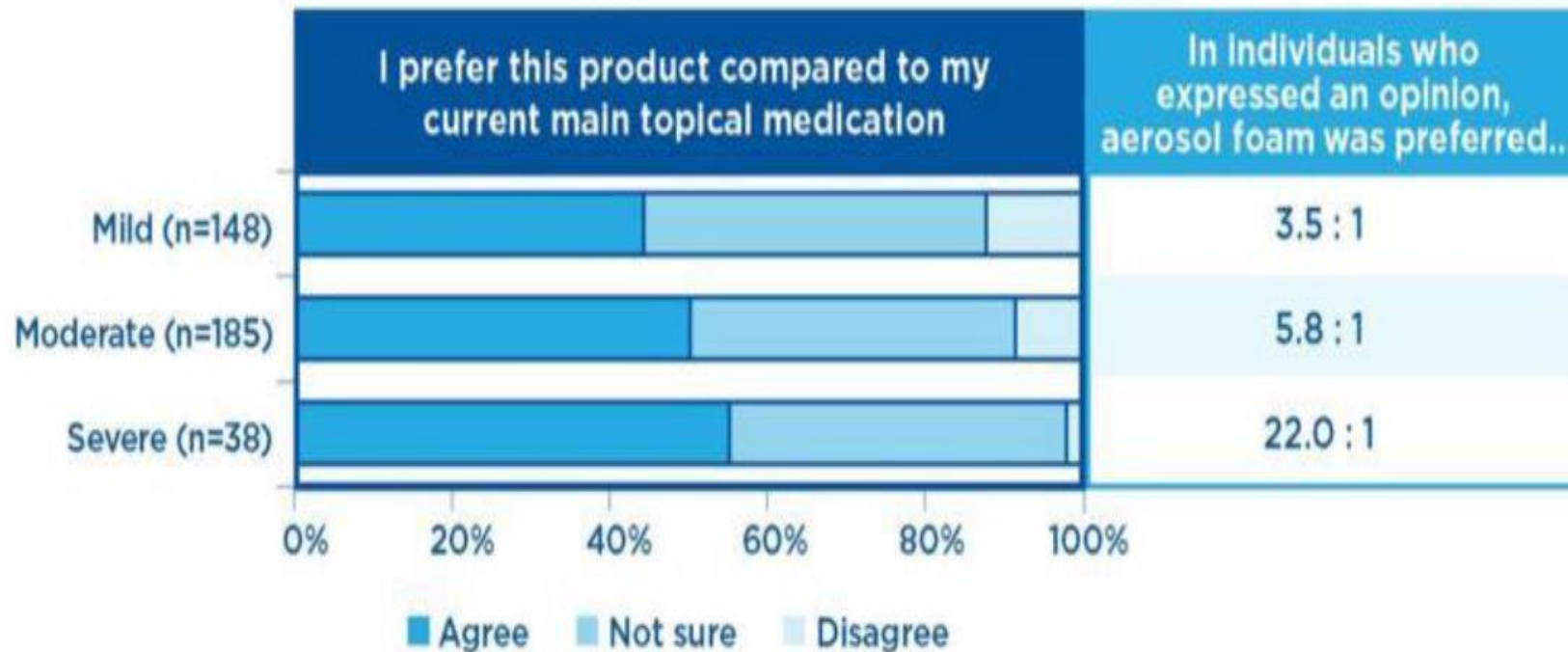
Απόλυτη μεταβολή του DLQI

Observed cases, full analysis set



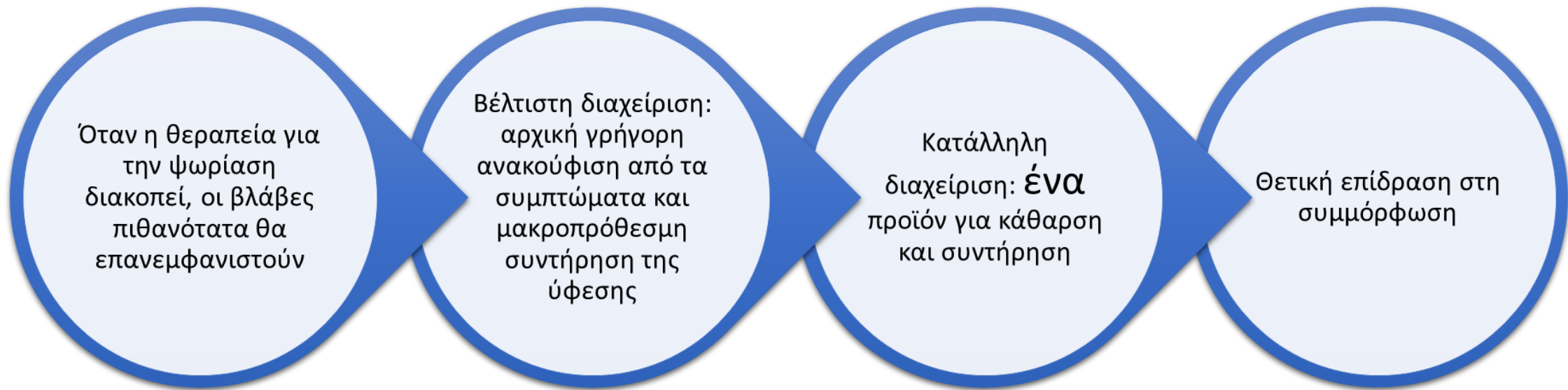
Μελέτη προτίμησης ασθενών:

Ο αφρός Cal/BD προτιμάται έναντι όλων των προηγούμενων τοπικών ανεξαρτήτως σοβαρότητας της νόσου



Σκεπτικό Θεραπείας συντήρησης στην ψωρίαση^{1,2}

Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν υποτροπή μετά τη διακοπή της θεραπείας κυμαίνεται από **20-80%** στις 4-8 εβδομάδες¹ και **88% μετά από 6 μήνες.**

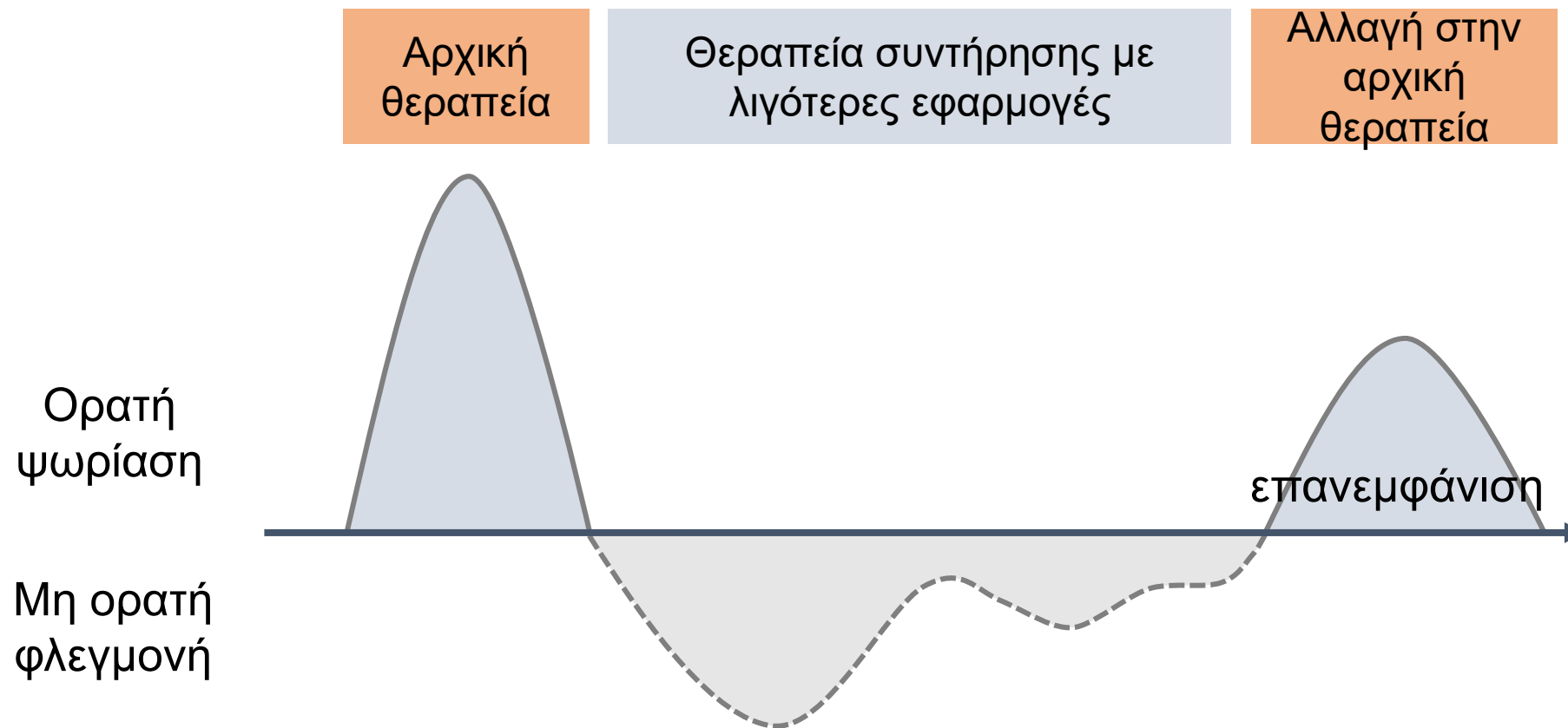


1. Lebwohl M et al. J EADV 2021, 35 (Suppl. 1), 35–41

2. Lebwohl et al., Poster presentation at AAD 2017, No. 4873

Μαθαίνοντας από την ατοπική δερματίτιδα

Η έννοια της θεραπείας συντήρησης

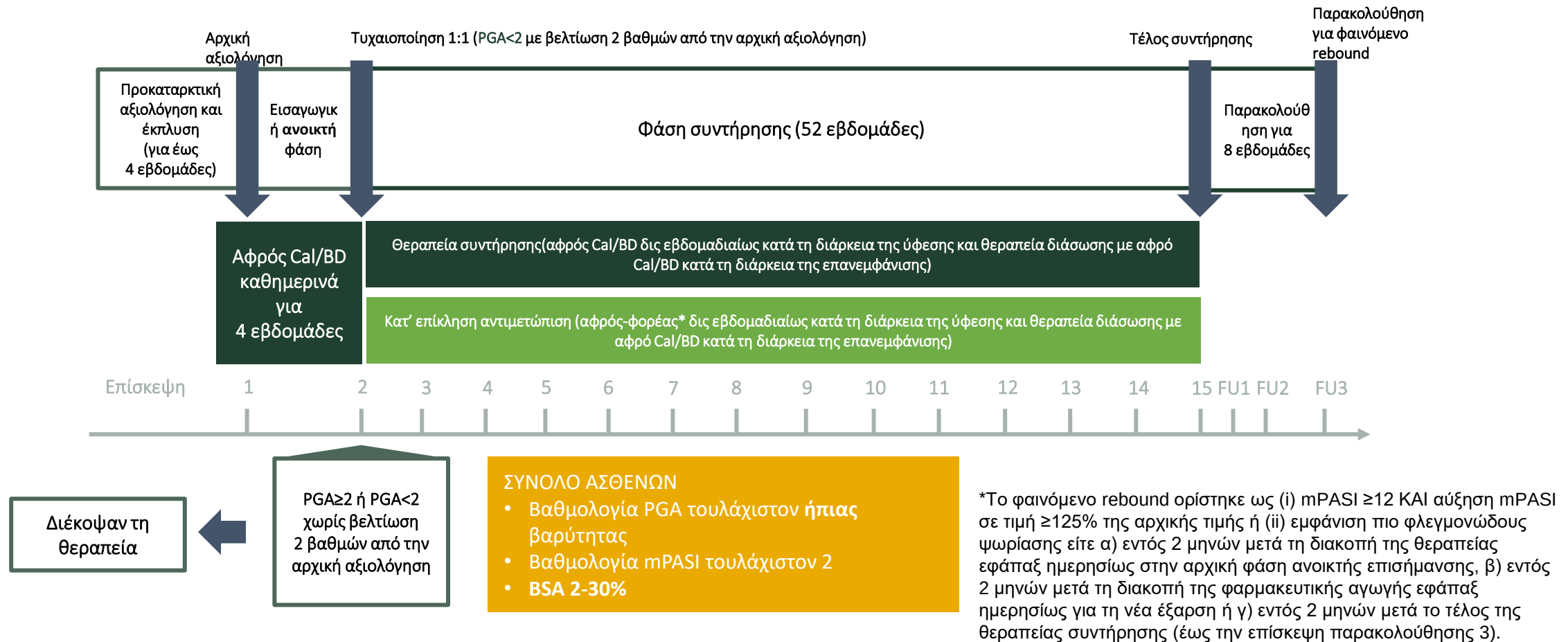


Η πρώτη μελέτη της μακροχρόνιας αντιμετώπιση της κοινής ψωρίασης με συγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα τοπικής αγωγής έγινε με τον αφρό Cal/BD

Το ΣΚΕΠΤΙΚΟ

- Μπορεί η **μακροχρόνια** αντιμετώπιση να παρατείνει τον **χρόνο ύφεσης** και να **μειώσει** τον αριθμό **νέων εξάρσεων** (επανεμφάνιση) σε σύγκριση με τη θεραπεία κατ'επίκληση, με **θετικό προφίλ** ασφάλειας;
- Μετεγκριτική δέσμευση στις αρχές της ΕΕ για διερεύνηση της μακροχρόνιας **ασφάλειας έως 52 εβδομάδες**

Σχεδιασμός μελέτης PSO-LONG



*Ο αφρός-φορέας είναι αφρός που δεν περιέχει κάποια δραστική φαρμακευτική ουσία (API), BSA: περιοχή επιφάνειας σώματος, Cal/BD: καλσιποτριόλη/διπροπιονική βηταμεθαζόνη, FU: παρακολούθηση, ΥΥΕ: υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια, mPASI: τροποποιημένος δείκτης έκτασης και βαρύτητας ψωρίασης, PGA: συνολική αξιολόγηση του γιατρού.

Δημογραφικά στοιχεία και βασικά χαρακτηριστικά

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ (N=545)					
Φύλο	Γυναίκες, n (%)	173 (31,7)	PGA	Ήπια, n (%)	58 (10,6)
	Άνδρες, n (%)	372 (68,3)		Μέτρια, n (%)	447 (82,0)
Φυλή	Λευκή, n (%)	487 (91,4)		Σοβαρή, n (%)	40 (7,3)
	Ασιατική, n (%)	35 (6,6)	mPASI	Μέση τιμή (SD)	7,8
	Μαύρη ή Αφρ/αμερ n (%)	7 (1,3)			
	Ιθαγενείς νησιών Ειρηνικού, n (%)	4 (0,8)	BSA	Μέση τιμή (SD)	8,3
Ηλικία	Μέση τιμή (SD)	52,2 (14,3)			

BSA: περιοχή επιφάνειας σώματος, mPASI: τροποποιημένος δείκτης έκτασης και βαρύτητας ψωρίασης, PGA: συνολική αξιολόγηση του γιατρού, SD: τυπική απόκλιση.

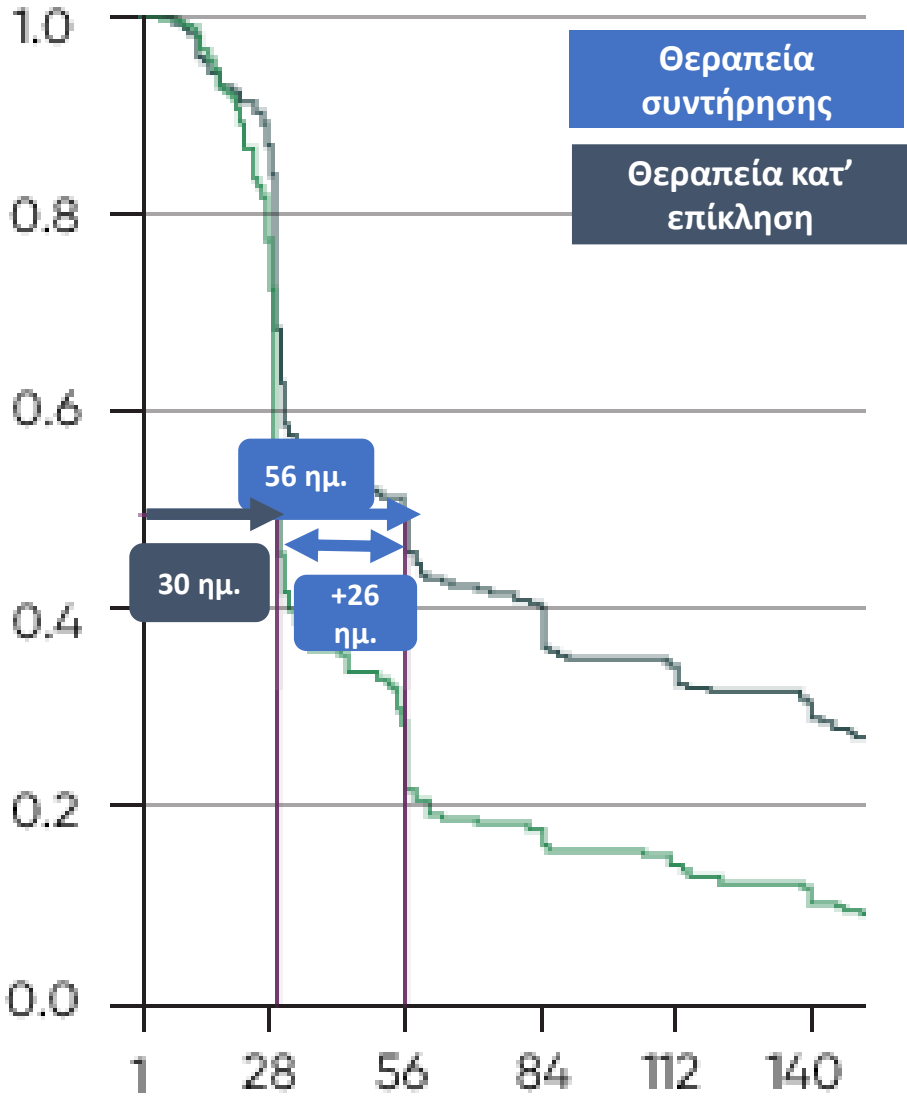
Lebwohl M. et al. Twice-weekly topical calcipotriene / betamethasone dipropionate foam as proactive management of plaque psoriasis increases time in remission and is well tolerated over 52 weeks (PSO-LONG trial). J Am Acad Dermatol 2020; DOI: 10.1016/j.jaad.2020.09.037.

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας

- Ημέρες με PGA «καθαρό δέρμα» ή «σχεδόν καθαρό δέρμα» μέχρι την πρώτη νέα έξαρση

	ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ (n=256)	ΚΑΤ' ΕΠΙΚΛΗΣΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ (n=265)
Αριθμός ημερών έως τη στιγμή που 50% των ασθενών παρουσίασαν την πρώτη νέα έξαρση		
Εκτιμητής (διάστημα εμπιστοσύνης 95%)	56 (34-59)	30 (29-31)

Διάμεσος χρόνος έως 1^η νέα έξαρση ήταν **σχεδόν δύο φορές μεγαλύτερος (26 ημέρες)** ομάδα **θεραπείας συντήρησης vs** της κατ' επίκληση αντιμετώπισης (**56 ημέρες έναντι 30 ημερών**)



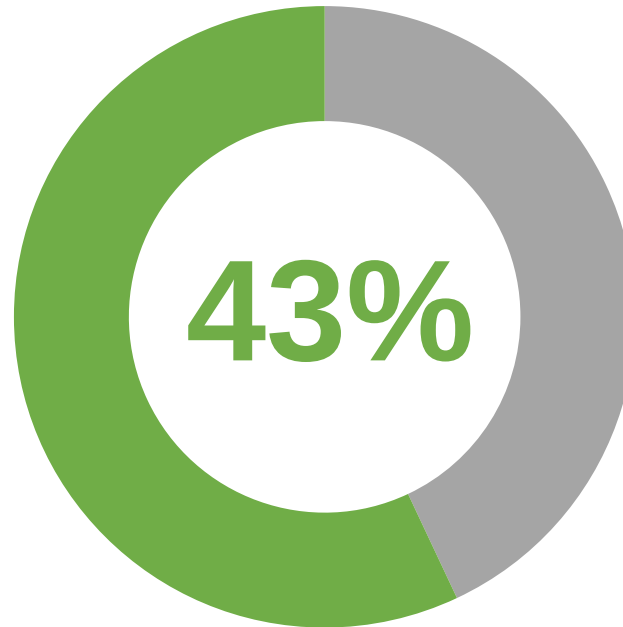
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας

- Χρόνος έως την πρώτη νέα έξαρση

Η θεραπεία συντήρησης

μείωσε

τον κίνδυνο εμφάνισης
πρώτης νέας έξαρσης
κατά...



(Λόγος κινδύνου: 0,57,
CI 95%: 47–69%, $p < 0,001$)

έναντι της κατ'
επίκληση
αντιμετώπισης

Σημείωση: Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αναλύθηκε με χρήση ενός μοντέλου αναλογικών κινδύνων Cox με την ομάδα θεραπείας, τα ομαδοποιημένα κέντρα και τη βαρύτητα της νόσου κατά την τυχαιοποίηση (όπως καθορίζεται από PGA) ως παράγοντες. CI: διάστημα εμπιστοσύνης, PGA: συνολική αξιολόγηση του γιατρού

Lebwohl M. et al. Twice-weekly topical calcipotriene / betamethasone dipropionate foam as proactive management of plaque psoriasis increases time in remission and is well tolerated over 52 weeks (PSO-LONG trial). J Am Acad Dermatol 2020; DOI: 10.1016/j.jaad.2020.09.037.

Ανάλυση του αριθμού νέων εξάρσεων

Ο προβλεπόμενος αριθμός εξάρσεων μέσα σε 1 έτος έκθεσης σε κάθε θεραπευτική προσέγγιση ήταν:

3,1

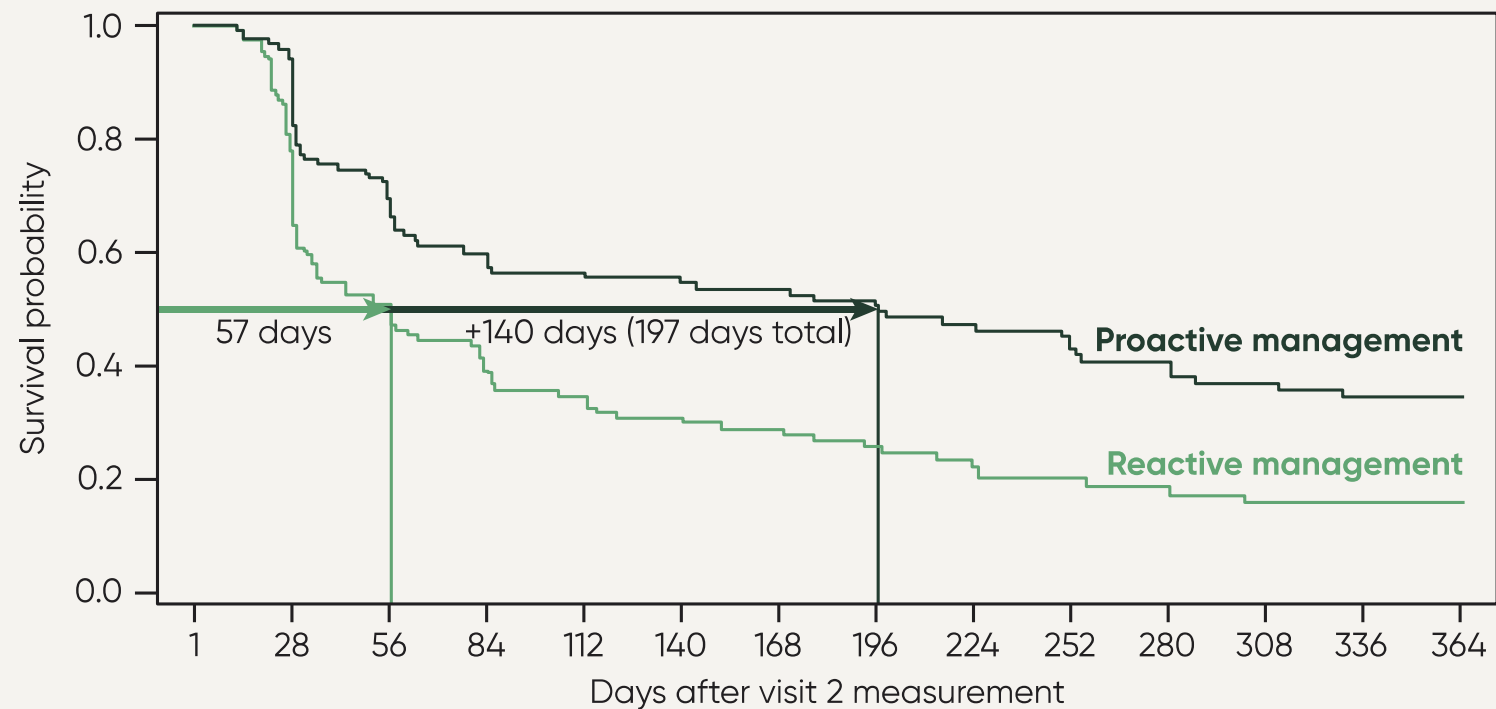
εξάρσεις στην
ομάδα θεραπείας
συντήρησης

4,8

εξάρσεις στην ομάδα
κατ' επίκληση
αντιμετώπισης

- Patients undergoing **proactive** management had a **higher chance** of sustaining the initial response compared with patients undergoing **reactive** management (**Figure**)

Figure. Estimated survival curve for time to first DLQI >1



Number of patients at risk of first event

Proactive management	120	114	86	67	63	59	54	50	44	40	35	30	28	23
Reactive management	133	106	65	49	36	32	28	23	21	16	14	11	11	6

Censoring is not displayed to make the figure easier to read.

DLQI, Dermatology Life Quality Index.

Stein Gold L et al. Presented at AAD VMX. Virtual meeting. April 23–25, 2021.

Ανεπιθύμητα συμβάντα: φάση συντήρησης

- Συνολική σύνοψη των ανεπιθύμητων συμβάντων που παρουσιάστηκαν κατά τη θεραπεία κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης

	ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ (n=272)		ΚΑΤ' ΕΠΙΚΛΗΣΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ (n=273)	
Κατηγορία ΑΣ	Αρ. ΑΣ	Αρ. ασθενών (%)	Αρ. ΑΣ	Αρ. ασθενών (%)
Όλα τα ΑΣ	303	133 (48,9)	279	130 (47,6)
Σοβαρά ΑΣ	15	14 (5,1)	14	11 (4,0)
Σχετιζόμενα με το ΥΕΦΠ*	5	5 (1,8)	8	7 (2,6)
ΑΣ που οδηγούν σε αποχώρηση από τη μελέτη	2	2 (0,7)	1	1 (0,4)

*Θεωρείται από τον ερευνητή ότι είναι δυνατό ή πιθανό να σχετίζεται με το προϊόν της μελέτης.
ΑΣ: ανεπιθύμητο συμβάν, ΥΕΦΠ: υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν.

Δεδομένα ασφάλειας

- Στην ομάδα του άξονα ΥΥΕ, κανένας ασθενής δεν εμφάνισε κορτιζόλη ορού ≤ 18 $\mu\text{g/dL}$ στα 30 και 60 λεπτά μετά την πρόκληση με φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH)
- Η θεραπεία συντήρησης με Cal/BD δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στον άξονα ΥΥΕ ή στον μεταβολισμό ασβεστίου.
- Ο αφρός Cal/BD ήταν καλά ανεκτός σε ασθενείς με ψωρίαση όταν χρησιμοποιήθηκε ως θεραπεία έξαρσης και συντήρησης για έως και 52 εβδομάδες, με χαμηλές αναφορές τοπικών δερματικών αντιδράσεων, καύσης / πόνου,
- Μηδενική αναφορά ασφάλειας για ατροφία του δέρματος.

Γενικά συμπεράσματα



- Ο αφρός Cal/BD έχει πλεονεκτήματα έναντι των προηγούμενων τοπικών στη θεραπεία της ψωρίασης
- **Ισχυρότερη αποτελεσματικότητα με ένα ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας.**
- Η θεραπεία συντήρησης με αφρό Cal/BD **μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης πρώτης νέας έξαρσης κατά 43%**
- Το **ποσοστό επανεμφανίσεων μειώνεται κατά 46%** με τη θεραπεία συντήρησης

Δοσολογία

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΞΑΡΣΗΣ
Επιφάνεια Σώματος



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ
Μήνες χωρίς Εξάρσεις

1 ΜΗΝΑΣ

2 ΜΗΝΕΣ

3 ΜΗΝΕΣ

4 ΜΗΝΕΣ



2 δευτερόλεπτα
ψεκασμού



Δοσολογία

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΞΑΡΣΗΣ
Επιφάνεια Σώματος



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ
Μήνες χωρίς Εξάρσεις

1 ΜΗΝΑΣ

2 ΜΗΝΕΣ

3 ΜΗΝΕΣ

4 ΜΗΝΕΣ



2 δευτερόλεπτα
ψεκασμού

Δοσολογία

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΞΑΡΣΗΣ
Επιφάνεια Σώματος



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ
Μήνες χωρίς Εξάρσεις

1 ΜΗΝΑΣ

2 ΜΗΝΕΣ

3 ΜΗΝΕΣ

4 ΜΗΝΕΣ



2 δευτερόλεπτα
ψεκασμού



Δοσολογία

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΞΑΡΣΗΣ
Επιφάνεια Σώματος



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ
Μήνες χωρίς Εξάρσεις

1 ΜΗΝΑΣ

2 ΜΗΝΕΣ

3 ΜΗΝΕΣ

4 ΜΗΝΕΣ



2 δευτερολεπτα
ψεκασμού



Δοσολογία

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΞΑΡΣΗΣ
Επιφάνεια Σώματος



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ
Μήνες χωρίς Εξάρσεις

1 ΜΗΝΑΣ

2 ΜΗΝΕΣ

3 ΜΗΝΕΣ

4 ΜΗΝΕΣ



2 δευτερόλεπτα
ψεκασμού

Δοσολογία

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΞΑΡΣΗΣ
Επιφάνεια Σώματος



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ
Μήνες χωρίς Εξάρσεις

1 ΜΗΝΑΣ

2 ΜΗΝΕΣ

3 ΜΗΝΕΣ

4 ΜΗΝΕΣ



2 δευτερολεπτα
ψεκασμού



**ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ!**

