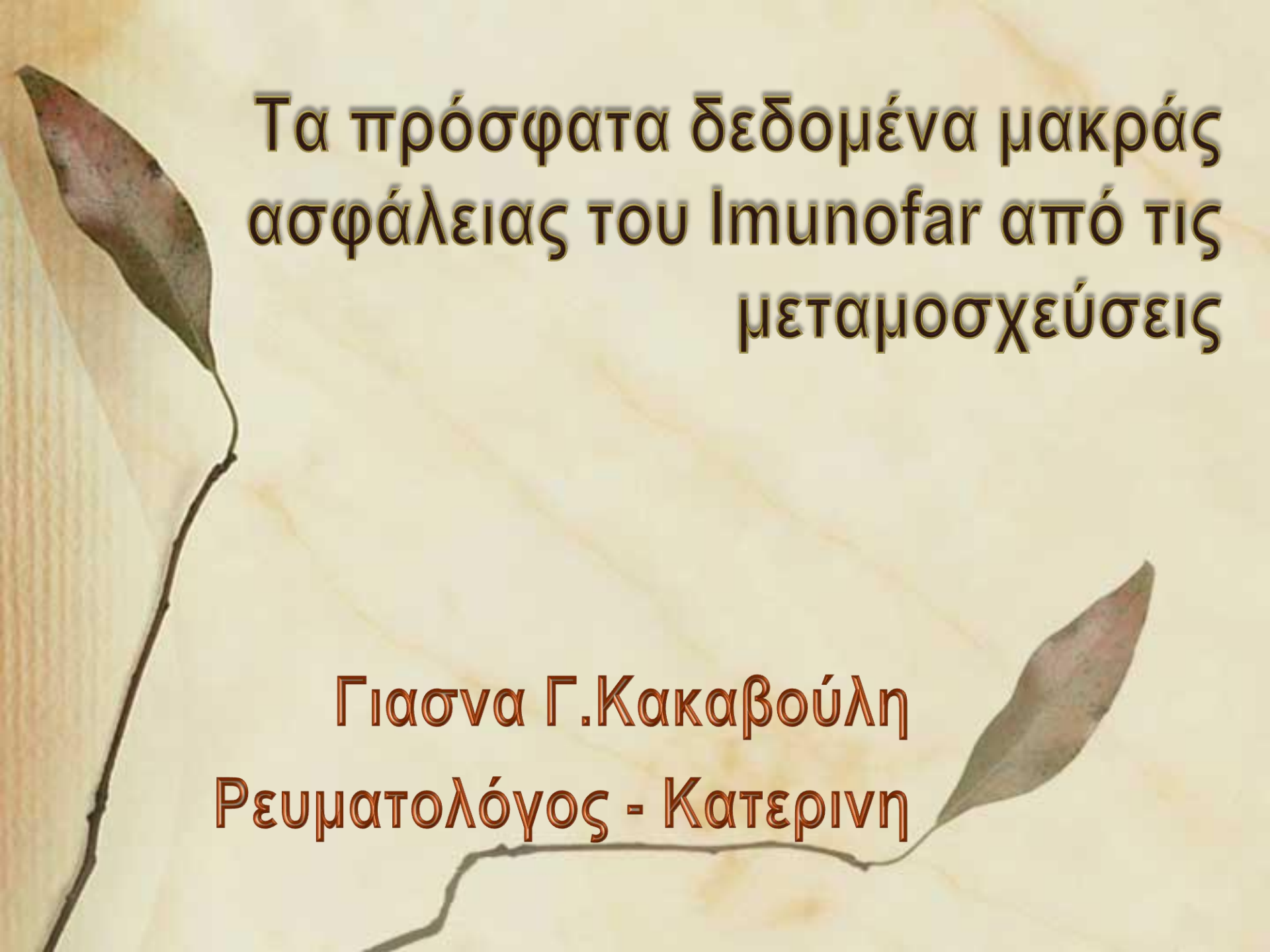




Τα πρόσφατα δεδομένα μακράς ασφάλειας του Imunofar από τις μεταμοσχεύσεις

Γιασνα Γ.Κακαβούλη
Ρευματολόγος - Κατερίνη



Σύγκρουση συμφερόντων Conflict of interest

Κανένα για αυτήν την παρουσίαση

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις
την τελευταία διετία:

Abbvie, Novartis, MSD, Angelini,

Κυκλοσπορίνη-θεραπευτικές ενδείξεις

1

- ❖ Θεραπεία σοβαρών μορφών ψωρίασης/(πλακώδους ψωρίασης),
- ❖ Αντιμετώπιση της σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας,
- ❖ Αντιμετώπιση του εξαρτώμενου από τα στεροειδή και του ανθεκτικού στα στεροειδή νεφρωσικού (σπειραματικές διαταραχές, ελάχιστες σπειραματικές αλλοιώσεις, η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση ή η μεμβρανώδης Σ/N),
- ❖ Μείωση των κορτικοστεροειδών σε καταστάσεις αυτές,
- ❖ Θεραπεία της βαρειάς, ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Κυκλοσπορίνη-θεραπευτικές ενδείξεις

2

- ❖ Σε συνδυασμό με άλλες ανοσοκατασταλτικές ουσίες για την πρόληψη της οξείας και της χρόνιας απόρριψης του μοσχεύματος μετά από **αλλογενή** μεταμόσχευση νεφρών, ήπατος, καρδιάς, καρδιάς - πνεύμονος, πνεύμονος ή παγκρέατος.
- ❖ **Αντιμετώπιση της απόρριψης μοσχεύματος** σε ασθενείς οι οποίοι προηγουμένως είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.
- ❖ **Πρόληψη και αντιμετώπιση της νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή** (graft-versus-host-disease - GVHD) μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Δοσολογία

❖ Νεφρική ανεπάρκεια:

- ✗ προσοχή στην ταχεία αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης ορού (ακόμη και εντός της φυσιολογικής περιοχής) την έναρξη της θεραπείας.
- ✗ Αύξηση της κρεατινίνης ορού ή η μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης - έκφραση οξείας αντίδρασης απόρριψης, ιδιαίτερα μετά από μεταμόσχευση νεφρού.

❖ Νεφροτοξικό σύνδρομο και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία:

- ✗ (αρχικές τιμές της κρεατινίνης ορού σε ενήλικες $<200 \mu\text{mol/L}$, σε παιδιά $<140 \mu\text{mol/L}$) - δόση έναρξης - μικρότερη από $2,5 \text{ mg}$ κυκλοσπορίνης /kg ΒΣ / ημερησίως.

❖ Επιβαρημένη ηπατική λειτουργία:

- ✗ τροποποιεί σημαντικά την φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης.
- ✗ η δόση προσαρμόζεται ανάλογα,.

Η δόση έναρξης πρέπει να μειώνεται κατά 25% έως 50% σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο ή με σοβαρές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας.

Δοσολογία

✿ Ηλικιωμένοι:

- ✗ Περιορισμένη εμπειρία για τη χρήση της κυκλοσπορίνης σε ηλικιωμένους,
- ✗ Παράγοντες που συσχετίζονται με την γήρανση (η επιβαρημένη νεφρική λειτουργία).

✿ Παιδιά:

- ✗ Η εμπειρία -περιορισμένη.
- ✗ Συνιστώμενη δόση σε παιδιά από ηλικίας 1 έτους – χωρίς προβλήματα.
- ✗ Μελέτες - δόσεις κυκλοσπορίνης ανά kg σωματικού βάρους υψηλότερες από εκείνες για ενήλικες,
- ✗ Τα παιδιά είναι ευαίσθητα στην κατακράτηση υγρών, σε σπασμούς και σε υπέρταση,
- ✗ - ανταποκρίνεται στη μείωση της δοσολογίας.

Κυκλοσπορίνη-Μεταμοσχεύσεις

- ❖ Συστηματική παρακολούθηση επιπέδων της κυκλοσπορίνης στο αίμα,
- ❖ Ασθενείς που ενδέχεται να λάβουν κυκλοσπορίνη και λόγω πιθανών διαφορών στη βιοδιαθεσιμότητα :
 - ✗ στενή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων κυκλοσπορίνης στο αίμα,
 - ✗ κρεατινίνης στον ορό και
 - ✗ της αρτηριακής πίεσης.
- ❖ Κλινική κατάσταση των ασθενών επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες, (εκτός από το επίπεδο κυκλοσπορίνης στο αίμα).
- ❖ Τα αποτελέσματα επιπέδων ΚΣ δεν αποτελέσουν τον μόνο οδηγό για τον προσδιορισμό της δοσολογίας και πρέπει να χρησιμοποιούνται μαζί με άλλες κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους.
- ❖ Αν η απορρόφηση μειωθεί λόγω γαστρεντερικών διαταραχών - Αναγκαία υψηλότερη δόση κυκλοσπορίνης (από το στόμα ή ενδοφλέβιας).

Κυκλοσπορίνη-Μεταμοσχεύσεις

- ❖ Για την παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου - πλήρες αίμα.
- ❖ Οι μετρήσεις - με συγκεκριμένη αναλυτική μέθοδο - μετράται η αμετάβλητη κυκλοσπορίνη (HPLC, ειδικές ραδιοανοσολογικές μετρήσεις για συγκεκριμένο μονοκλωνικό αντίσωμα).
- ❖ Μη ειδικές μέθοδοι μετρούν μεταβολίτες.
- ❖ Τα εύρη συγκέντρωσης - στόχος εξαρτώνται από τον:
 - ✗ τύπο του οργάνου,
 - ✗ τον χρονικό διάστημα που έχει παρέλθει μετά από την μεταμόσχευση και
 - ✗ από το σχήμα ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.

Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων

- ✿ Η έναρξη της θεραπείας: εντός 12 ωρών πριν από την χειρουργική επέμβαση.
- ✿ Δόση 10-15 mg/kg χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις.
- ✿ Ημερήσια χορήγηση συνεχίζεται 1-2 εβδομάδες μετά από την χειρουργική επέμβαση και
- ✿ Ημερήσια δόση βαθμιαία μειώνεται σύμφωνα με την συγκέντρωση στο αίμα.
- ✿ Δόση συντήρησης 2-6 mg/kg χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις.
- ✿ Όταν η κυκλοσπορίνη χρησιμοποιείται μαζί με άλλα ανοσοκατασταλτικά - μικρότερη δόση (αρχικά 3-6 mg/kg χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις).

Μεταμόσχευση μυελού των οστών :

- ❖ Πρόληψη της νόσου του δότη κατά του ξενιστή (GVHD), η κυκλοσπορίνη χρησιμοποιείται αρχικά, βραχυπρόθεσμα, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.
- ❖ Η βέλτιστη δόση – εξατομικευμένα:
 - ✗ Αρχίζει 1 έως 2 ημέρες πριν την μεταμόσχευση ενδοφλέβια- (2,5 έως 5 mg/kg/ημέρα).
 - ✗ Αντικαθίσταται - από του στόματος το συντομότερο 12,5 mg/kg/ημέρα (3-6 μήνες τουλάχιστον).
- ❖ Εναλλακτικά: Ενδοφλέβια χορήγηση κυκλοσπορίνης ως μονοθεραπεία με 5 mg/kg/ημέρα (1^η έως 3^η ημέρα) και 3 mg/kg/ημέρα (από 4^η έως 14^η ημέρα),
- ❖ ή θεραπεία συνδυασμού με κορτικοστεροειδή - ενδοφλέβια χορήγηση κυκλοσπορίνης σε δόση 3 - 5 mg/kg/ημέρα.



■ Μεταμόσχευση μυελού των οστών:
Οι ασθενείς μπορούν να εκδηλώσουν GVHD μετά από τη διακοπή της θεραπείας με κυκλοσπορίνη, συνήθως απαντούν θετικά σε επαναλαμβανόμενη θεραπεία.

■ Χαμηλή δόση της Κυκλοσπορίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ήπια, χρόνια GVHD.

■ Έναρξη της θεραπείας - συνιστώμενη δόση: 12,5 έως 15mg/kg/ημέρα, χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις, ξεκινώντας την ημέρα πριν από την μεταμόσχευση.



Γενόσημα προϊόντα κυκλοσπορίνης (φάρμακο στενού θεραπευτικού εύρους)

✧ Υγιείς εθελοντές

Ασφάλεια, συγκέντρωση φαρμάκου στο αίμα

✧ Ασθενείς

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

- ✧ Κλινικές μελέτες **έναρξης** θεραπείας σε ασθενείς,
- ✧ Κλινικές μελέτες **ανταλλαξιμότητας - θεραπευτικής ισοδυναμίας** σε ασθενείς,
- ✧ Νέα δεδομένα για μακροχρόνια ασφάλεια σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

Γενόσημα προϊόντα κυκλοσπορίνης στην Ελλάδα: Imunofar®

Μεταμοσχευθέντες ασθενείς

Μελέτες ανταλλαξιμότητας - θεραπευτικής ισοδυναμίας σε ασθενείς

Clinical-pharmacokinetic comparison between microemulsion formulations of cyclosporine A in heart transplant patients

Ricardo Manrique^a, Hélio M Magalhães^a, Jarbas Dinhuysen^a, Edileide Correia^a, Marco A da Silva^a, Hui T Lin-Wang^a, Marcos Vasconcellos^a, Juan AC Mejia^b, João D de Souza Neto^b and Eliete Carvalho^a



^aInstituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil. ^bHospital de Messejana. Fortaleza, CE, Brasil

J Bras Nefrol 2002;24(supl 1A):45-50

45



Therapeutic Equivalence and mg:mg Switch Ability of a Generic Cyclosporine Microemulsion Formulation (Sigmasporin Microral) in Stable Renal Transplant Patients Maintained on Sandimmun Neoral

J.S. Al Wakeel, F.A.M. Shaheen, M.C. Mathew, H.M. Abouzeinab, A. Al Alfi, N.M. Tarif.

M.S.A. Al Mousawi, T.S. Mahmood. *Transplantation Proceedings*, 40, 2252-2257 (2008)



Transplantation Proceedings, 40, 2252–2257 (2008)

Wakeel A. et al. *Transplantation Proceedings* 2008;40:2252-2257



ELSEVIER



Therapeutic Equivalence and mg:mg Switch Ability of a Generic Cyclosporine Microemulsion Formulation (Sigmasporin Microral) in Stable Renal Transplant Patients Maintained on Sandimmun Neoral

J.S. Al Wakeel, F.A.M. Shaheen, M.C. Mathew, H.M. Abouzeinab, A. Al Alfi, N.M. Tarif, M.S.A. Al Mousawi, T.S. Mahmoud, A.S. Alorrayed, E.A. Fagir, R.S. Dham, and D.S. Shaker

Πολυκεντρική, διασταυρούμενη μελέτη σε 42 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού (≥ 6 μήνες, σταθεροποιημένοι με Neoral[®])

Στόχος: Η αξιολόγηση της θεραπευτικής ισοδυναμίας και ανταλλαξιμότητας μεταξύ των δύο σκευασμάτων κυκλοσπορίνης A (Imunofar[®] vs Neoral[®]).



Therapeutic Equivalence and mg:mg Switch Ability of a Generic Cyclosporine Microemulsion Formulation (Sigmasporin Microral) in Stable Renal Transplant Patients Maintained on Sandimmun Neoral

J.S. Al Wakeel, F.A.M. Shaheen, M.C. Mathew, H.M. Abouzeinab, A. Al Alfi, N.M. Tarif, M.S.A. Al Mousawi, T.S. Mahmoud, A.S. Alorrayed, E.A. Fagir, R.S. Dham, and D.S. Shaker

Σχεδιασμός

Διασταυρωτός σχεδιασμός **2 περιόδων** με εναλλαγή των σκευασμάτων κάθε 14 ημέρες.

- ✘ **Δειγματοληψία αίματος:** C_0 , C_1 , C_2 12 h (ημέρα 14), σε κάθε περίοδο χορήγησης.
- ✘ **Εργαστηριακός έλεγχος:** Κάθε 2^η ημέρα σε κάθε περίοδο.

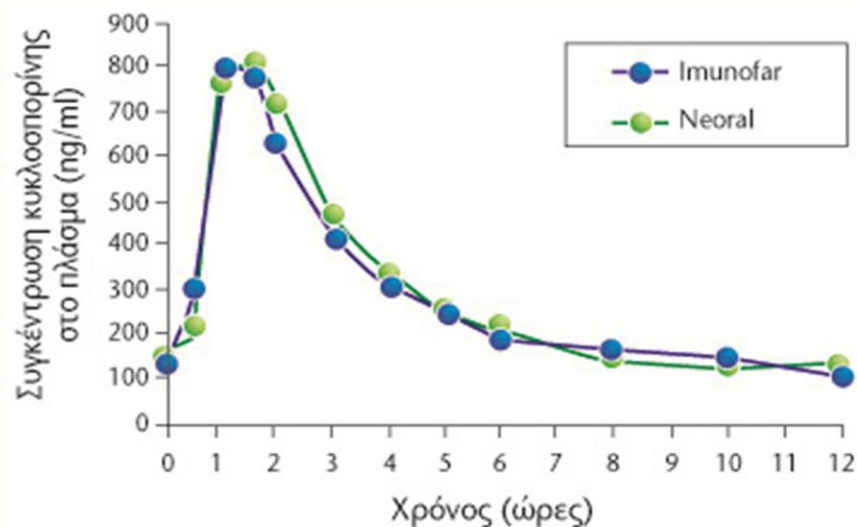


Table 7. Laboratory Safety Profile Presented as Mean $\pm$ SD ($n = 42$)*

Parameter	Reference Product (Sandimmun Neoral)	Test Product (Sigmasporin Microral)
Hbg (g/dL)	12.9 $\pm$ 1.7	12.8 $\pm$ 1.5
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	4.3 $\pm$ 0.5	4.4 $\pm$ 0.6
Platelets ($\times 10^9/\text{L}$)	234 $\pm$ 46	228 $\pm$ 54
Creatinine (mg/dL)	1.3 $\pm$ 0.4	1.4 $\pm$ 0.3
Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	13.0 $\pm$ 5.6	12.8 $\pm$ 5.9
Triglycerides (mmol/L)	1.9 $\pm$ 0.9	1.9 $\pm$ 1.0
T. cholesterol (mmol/L)	5.2 $\pm$ 1.4	5.3 $\pm$ 1.1
Mg (mmol/L)	0.8 $\pm$ 0.2	0.8 $\pm$ 0.2
K (mmol/L)	4.3 $\pm$ 0.5	4.2 $\pm$ 0.6

Hbg, hemoglobin; WBC, white blood cells; T. cholesterol, total cholesterol.
* P value $> .05$ (NS).

Το **Imunofar**[®] απεδείχθη βιοϊσοδύναμο και κλινικά εναλλάξιμο

Table 4. Pharmacokinetic Parameters Presented as Mean $\pm$ SD ($n = 42$)

Parameter	Reference Product (Sandimmun Neoral)	Test Product (Sigmasporin Microral)	Ratio T/R	P Value
AUC _{ss} (ng/mL * h)	3778.6 $\pm$ 1610.5	3634.4 $\pm$ 1419.1	0.96	.53
C _{min} (ng/mL)	117.2 $\pm$ 62.8	115.6 $\pm$ 62.8	0.99	.75
C _{max} (ng/mL)	970.6 $\pm$ 397.0	898.4 $\pm$ 346.5	0.93	.30
T _{max} (h)	1.6 $\pm$ 0.7	1.5 $\pm$ 0.7	0.94	NS
C _{average} (ng/mL)	314.9 $\pm$ 134.2	302.9 $\pm$ 118.3	0.96	.53
%PTF	279.5 $\pm$ 92.2	269.7 $\pm$ 98.7	0.96	.41
% swing	848.7 $\pm$ 443.0	822.4 $\pm$ 462.2	0.97	.68
MRT	4.1 $\pm$ 0.6	4.2 $\pm$ 0.6	1.03	.08

T/R, test/reference; AUC_{ss}, area under the steady-state curve; C_{min}, minimum concentration; C_{max}, maximum concentration; T_{max}, time to C_{max}; C_{average}, average concentration; % PTF, peak trough fluctuation; % swing, degree of fluctuation; MRT, mean residence time.

Νέα όρια 90.00-111.11%

Table 5. The 90% Confidence Interval (CI) for Ln-Transformed Pharmacokinetic Parameters

Parameter	90% CI	Accepted 90% CI*
Ln AUC _{ss}	92.56–103.55	80.00–125.00
Ln C _{max}	85.73–103.58	80.00–125.00
Ln C _{min}	92.25–105.64	80.00–125.00
Ln C _{average}	92.56–103.55	80.00–125.00

AUC_{ss}, area under the steady-state curve; C_{max}, maximum concentration; C_{min}, minimum concentration; C_{average}, average concentration.

*As per FDA guidance (Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products—General Considerations, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), March 2003.

Η επόμενη πρόκληση

- ❖ Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα,
- ❖ Ασφάλεια,
- ❖ Χαμηλότερο κόστος θεραπείας.

**Cyclosporine Microemulsion Formulation (Sigmasporin Microral)
Effect as First-Line Immunosuppressant on Renal
Functions at 3 Years**

J. Al Wakeel, F.A.M. Shaheen, A. Al Alfi, E.H. Abbas Fagir, A. Iman, M.R.N. Nampoory, M.S.A. Al Mousawi, T. Said, H. Abou Zeinab, D.S. Shaker, and B.B. Ghaedi



... Η ΜΕΛΕΤΗ



Six-Month Clinical Outcome of Cyclosporine Microemulsion Formulation (Sigmasporin Microral) in Stable Renal Transplant Patients Previously Maintained on Sandimmun Neoral

J.S. Al Wakeel, F.A.M. Shaheen, M.C. Mathew, H.M. Abou Zeinab, A. Al Alfi, N.M. Tarif, M.S.A. Al Mousawi, T.S. Mahmoud, A.S. Alorrayed, E.A. Fagir, R.S. Dham, and D.S. Shaker

Μέθοδοι:

- ✕ Προοπτική ανοικτή πολυκεντρική διεθνής μελέτη διάρκειας **3 ετών** (Ένταξη των ασθενών Φεβ. 2004 – Δεκ. 2009) ως συνέχεια εξάμηνης κλινικής μελέτης αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του **Imunofar®**.
- ✕ Πληθυσμός ασθενών: **27** σταθεροποιημένοι ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

Cyclosporine Microemulsion Formulation (Sigmasporin Microral) Effect as First-Line Immunosuppressant on Renal Functions at 3 Years

J. Al Wakeel, F.A.M. Shaheen, A. Al Alfi, E.H. Abbas Fagir, A. Iman, M.R.N. Nampoory, M.S.A. Al Mousawi, T. Said, H. Abou Zeinab, D.S. Shaker, and B.B. Ghaedi



Εργαστηριακά ευρήματα (3 έτη)

Table 6. Laboratory Safety Profile Presented as Mean $\pm$ SD (n = 27)

Parameter	Screening	Year 1	Year 2	Year 3	P Value*
Hb, g/dL	13.1 $\pm$ 1.6	13.4 $\pm$ 1.5	13.2 $\pm$ 1.9	12.8 $\pm$ 2.1	.98
RBC, $\times 10^6/\mu\text{L}$	4.6 $\pm$ 0.8	4.7 $\pm$ 0.8	4.6 $\pm$ 0.8	4.5 $\pm$ 0.9	.77
WBC, $\times 10^6/\mu\text{L}$	7.6 $\pm$ 2.6	7.7 $\pm$ 2.2	7.9 $\pm$ 2.6	8.2 $\pm$ 2.5	.98
Platelets, $\times 10^9/\text{L}$	239 $\pm$ 49	245 $\pm$ 57	244 $\pm$ 68	235 $\pm$ 53	.99
Total protein, g/dL	7.1 $\pm$ 0.7	7.3 $\pm$ 0.6	7.3 $\pm$ 0.8	7.3 $\pm$ 0.7	.85
ALT, u/L	23 $\pm$ 26	33.9 $\pm$ 17.1	34.8 $\pm$ 16.3	35.1 $\pm$ 26.9	.95
sCr, $\mu\text{mol/L}$	120.9 $\pm$ 29.7	119.8 $\pm$ 30.9	118.4 $\pm$ 32.7	135.9 $\pm$ 53.9	.99
Bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	11.8 $\pm$ 5.9	7.2 $\pm$ 5.3	7.4 $\pm$ 5	6.7 $\pm$ 5.5	.37
GFR, mL/min	—	73 $\pm$ 26	74 $\pm$ 28	66 $\pm$ 25	.09
Creatinine clearance, mL/s	—	57 $\pm$ 14	62 $\pm$ 19	59 $\pm$ 21	.79
Total cholesterol, nmol/L	5.3 $\pm$ 1.2	5.1 $\pm$ 1	4.9 $\pm$ 1	5.3 $\pm$ 1.2	.09
Triglycerides, mmol/L	1.9 $\pm$ 0.8	1.5 $\pm$ 0.7	1.6 $\pm$ 0.8	1.7 $\pm$ 0.9	.59
Glucose, mmol/L	5.4 $\pm$ 1.3	5.1 $\pm$ 1.4	5.2 $\pm$ 0.9	5.4 $\pm$ 1.1	.86
ALP, u/L	154.6 $\pm$ 104.2	118.2 $\pm$ 68.4	107.8 $\pm$ 54.6	107.7 $\pm$ 50.7	.54
Mg, mmol/L	0.8 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.6	1.2 $\pm$ 0.6	1.2 $\pm$ 0.6	.11
K, mmol/L	4.4 $\pm$ 0.7	4.3 $\pm$ 0.4	4.2 $\pm$ 0.5	4.3 $\pm$ 0.4	.53

* P value presented in each and every point of the 12 assessments during the 3-year study period.

Αποτελέσματα

✿ **Επιβίωση** μεταμοσχευμένων ασθενών: 36 μήνες ανοσοκαταστολή, σταθερή εικόνα για το μόσχευμα – **100% επιβίωση.**

✿ **Νεφρική λειτουργία:**

✗ 3ετής χορήγηση της CsA έδειξε χαμηλή επίπτωση της νεφροτοξικότητας,

✗ **Σταθερά επίπεδα κρεατινίνης,**

✿ Κανένα νέο περιστατικό με **αρτηριακή υπέρταση,**

✿ Κανένα νέο περιστατικό με **ΣΔ,**

✿ Καμία **λοίμωξη,**

✿ Σταθεροποιημένα **εργαστηριακά ευρήματα** με μη σημαντικές μεταβολές.

Συμπέρασμα

❖ Η χρήση **Imunofar®** μετά από 3 χρόνια χορήγησης:

- ✗ αποτελεσματική και ασφαλής σε ασθενείς με νεφρική μεταμόσχευση,
- ✗ προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας παρόμοιο με εκείνο που καταγράφεται στη διεθνή βιβλιογραφία για την κυκλοσπορίνη.

❖ Χαμηλότερο κόστος.

❖ **Imunofar®** : το γενόσημο που μπορεί να αποδώσει ισοδύναμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με χαμηλότερο κόστος στους ασθενείς με νεφρική μεταμόσχευση...

Συμπεράσματα...

- ✿ Το **Imunofar** είναι το 1^ο γενόσημο κυκλοσπορίνης στην Ελλάδα (4 χρόνια κλινικής εμπειρίας).
- ✿ Εγκεκριμένο από τον **MHRA** με αποκεντρωμένη διαδικασία:
 - ✗ Τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του **Imunofar** είναι πλήρως καθορισμένα και η μέθοδος παρασκευής είναι ίδια με το σκεύασμα αναφοράς,
 - ✗ Αποδεδειγμένη βιοϊσοδυναμία υπό νηστεία και μετά από λήψη τροφής
- ✿ Τεκμηριωμένη **Θεραπευτική Ισοδυναμία & Ανταλλαξιμότητα:**
 - ✗ Σε ασθενείς με μεταμόσχευση **καρδιάς** και **νεφρού**.
- ✿ **Μακροχρόνια Αποτελεσματικότητα και Ασφάλεια.**

Ευχαριστώ για την προσοχή Σας

