

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CALUX 150 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bikalutamid150 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat108 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz, bikonveks, yuvarlak, film tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CALUX 150 mg lokal olarak ilerlemiş prostat kanseri (T3-T4 herhangi bir N, M0; T1-T2, N+, MO) olan hastaların erken hormonal tedavisinde, tek başına veya radikal prostatektomiye veya radyoterapiye adjuvan tedavi olarak kullanılır (bkz. Bölüm 5.1)

CALUX 150 mg ayrıca, cerrahi kastrasyonun ya da diğer tıbbi girişimlerin uygun veya kabul edilebilir olmadığı ve uygulanmadığı lokal olarak ilerlemiş, metastaz yapmamış prostat kanserinin tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Yaşlılar da dahil yetişkin erkeklerde günde 1 defa 1 tablet (150 mg) kullanılır.

CALUX, en az 2 yıl boyunca veya hastalık ilerlemeye başlayıncaya kadar sürekli olarak kullanılmalıdır.

Uygulama şekli

Oral yolla kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Hafif şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Orta şiddette veya ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda birikim artabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

CALUX çocuklarda kontrendikedir.

Geriatrik popülasyon

Yaşlılarda doz değişikliği önerilmez. Yetişkinlerde uygulanan doz kullanılır.

4.3. Kontrendikasyonlar

CALUX kadınlar ve çocuklarda kontrendikedir.

CALUX etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık gösterdiği bilinen hiçbir hastada kullanılmamalıdır.

CALUX'un terfenadin, astemizol veya sisaprid ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavinin başlatılması doğrudan bir uzman gözetiminde olmalıdır. Cerrahi ya da medikal kastrasyon uygulanan metastatik hastalarda endike değildir.

CALUX karaciğerde büyük ölçüde metabolize edilir. Veriler eliminasyonun, şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda yavaşlayabileceği izlenimini vermekte ve bu yavaşlama, bikalutamid vücutta birikmesiyle sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle, CALUX orta-ileri derecede şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Pazarlama sonrası deneyimde, bikalutamid kullanımına bağlı olarak ölüm ve hastaneye yatırılmaya sebebiyet verecek kadar ağır karaciğer hasarı (karaciğer yetmezliği) rapor edilmiştir.

Karaciğerdeki olası değişiklikler nedeniyle, belirli aralıklarla karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması düşünülmelidir. Bu değişikliklerin büyük bir bölümünün, CALUX tedavisinin ilk 6 ayı içerisinde gelişmesi beklenir.

Şiddetli karaciğer değişiklikleri bikalutamid tedavisi ile nadiren görülmüştür ve fatal neticeler rapor edilmiştir (bkz Bölüm 4.8). Bu değişiklikler şiddetliyse, CALUX tedavisi

durdurulmalıdır.

Serum Prostat Spesifik Antijen (PSA) düzeylerinin düzenli olarak değerlendirilmesi hastanın cevabını izlemek açısından faydalı olabilir. CALUX tedavisi sırasında PSA seviyelerinin artması halinde hasta klinik ilerleme açısından değerlendirilmelidir. Hastalığın objektif olarak ilerlediği PSA düzeyleri yüksek hastalarda, antiandrojen tedavisine son verilerek LHRH analogunun kullanılmasına devam edilmesi değerlendirilmelidir.

Bikalutamidin sitokrom P450 (CYP 3A4) inhibitörü olduğu gösterildiğinden, öncelikle CYP 3A4 tarafından metabolize edildiği bilinen ilaçlar, CALUX ile birlikte dikkatle kullanılmalıdır (bkz Bölüm 4.3 ve 4.5).

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro çalışmalar R-bikalutamidin bir CYP 3A4 inhibitörü olduğunu; ayrıca daha hafif olmak üzere CYP 2C9, 2C19 ve 2D6 aktivitesi üzerinde de inhibitor etkili olduğunu göstermiştir.

Sitokrom P450 (CYP) aktivitesinin göstergesi olarak antipirin kullanılan klinik çalışmalar, bikalutamidin ilaç etkileşim potansiyeline sahip olduğunu göstermemesine rağmen 28 gün boyunca bikalutamid ile birlikte kullanılan, midazolam ile ortalama EAA değerinde %80'e varan artışlar kaydedilmiştir. Bu artış, terapötik indeksi dar olan ilaçlarda önemli olabilir. Terfenadin, astemizol ve sisaprid'in CALUX ile birlikte kullanılması kontrendikedir. CALUX siklosporin ve kalsiyum kanal blokerleri gibi ilaçlarla birlikte dikkatle kullanılmalıdır. İlacın etkisini arttırdığı veya istenmeyen etkilerinin ortaya çıktığını gösteren kanıtlar varlığında, bu ilaçlarda dozun azaltılması gerekebilir. Siklosporin kullanan hastalarda CALUX tedavisine başlandığı ya da CALUX kullanımını durdurulduğu zaman, siklosporin plazma konsantrasyonlarının ve hastanın klinik durumun yakından izlenmesi önerilir.

Simetidin veya ketokonazol gibi ilaç oksidasyonunu inhibe edebilen ilaçlarla birlikte CALUX'un kullanılması sırasında dikkatli olunmalıdır. Böyle bir tedavi teorik olarak, bikalutamidin plazma konsantrasyonlarının artmasıyla sonuçlanabilir ve yine teorik olarak, yan etkilerin artmasına yol açabilir.

Bikalutamidin, kumarin sınıfı bir antikoagülan olan varfarini, proteinlere bağlanma yerlerinden ayırabileceği, *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle, kumarin sınıfı

antikoagulan kullanmakta olan hastalarda CALUX tedavisine başlanması halinde, protrombin zamanının yakından izlenmesi önerilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi: X.

Genel tavsiye

Uygulanabilir değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Uygulanabilir değildir.

Gebelik dönemi

CALUX kadınlarda kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

CALUX kadınlarda kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CALUX'un, araç ve makine kullanırken bazen uyku hali yapabileceği unutulmamalıdır. Bu şekilde etkilenen hastalar dikkatli olmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Özellikle belirtilmediği takdirde aşağıda sıklıkları ile birlikte verilen yan etkiler, bikalutamid 150 mg'ın erken prostat kanseri ile sonucuna göre belirlenmiştir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sınıflama kullanılarak sıklık gruplarına ayrılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anjiyonötik ödem ve ürtikeri içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok yaygın: Jinekomasti ve memede hassasiyet^a

Yaygın: İktidarsızlık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: İştahsızlık

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın: Libidonun azalması, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, uykululuk hali

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Sıcak basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: İnterstisiyel akciğer hastalığı^b (ölüm durumları bildirilmiştir)

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Karın ağrısı, kabızlık, hazımsızlık, midede gaz toplanması, bulantı

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın: Hepatotoksisite, sarılık, hipertransaminazemi^e

Seyrek: Karaciğer yetmezliği^d (ölüm durumları bildirilmiştir)

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Çok yaygın: Döküntü

Yaygın: Saç dökülmesi, kılınma/ saçların yeniden çıkması, cilt kuruluğu^e, kaşıntı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Hematüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Asteni

Yaygın: Göğüs ağrısı, ödem araştırmalar

Laboratuvar bulguları

Yaygın: Kilo artışı

- Monoterapi olarak bikalutamid kullanan hastaların büyük çoğunluğunda jinekomasti ve/veya meme ağrısı görülmüştür. Klinik çalışmalarda %5 hastaya kadar bu semptomların ciddi olduğu görülmüştür. Jinekomasti, özellikle uzun süre tedavi gören hastalarda, tedavi durdurulduktan sonra kendiliğinden düzelmeyebilir.
- Pazarlama sonrası deneyim verilerinin gözden geçirilmesi sonrasında advers olay olarak listelenmiştir. Yaygınlık sınıfı 150 mg EPC* çalışmalarının randomize tedavisinde rapor edilen intrastitial pnömoni advers olaylarından hareketle tespit edilmiştir.
- Şiddetli hepatik değişiklikler nadiren gözlenmiştir. Bu değişiklikler genellikle geçicidir

ve devam eden tedavide veya tedavinin kesilmesini takiben düzelir.

- d. Pazarlama sonrası deneyim verilerinin gözden geçirilmesi sonrasında advers olay olarak listelenmiştir. Yaygınlık sınıfı, 150 mg EPC* çalışmalarının açık etiketli bikalutamid kolunda rapor edilen karaciğer yetmezliği advers olaylarından hareketle tespit edilmiştir.
- e. EPC* çalışmalarında kullanılan kod kuralları gereği, ‘cilt kuruluğu’, ‘döküntü’ COSTART terimi altında kodlanmıştır. Bu nedenle bikalutamid 150 mg için ayrıca bir yaygınlık tanımlaması yapılamamaktadır, ancak 50 mg ile aynı yaygınlıkta olduğu varsayılmaktadır.

*Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years.

Iverson P, McLeod DG, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP, Bicalutamid Early Prostate Trialists' Group

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı

İnsanlarda doz aşımıyla ilgili deneyim yoktur. Spesifik bir antidot mevcut olmadığından, semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Bicalutamid, proteinlere yüksek oranda bağlandığından ve idrara değişmeden atılım söz konusu olmadığından diyaliz, doz aşımı tedavisinde yardımcı olamayabilir. Genel destek bakımı ve bu arada yaşam belirtilerinin sık sık izlenmesi gerekir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiandrojen

ATC kodu: L02 B B03

Bicalutamid, başka bir endokrin aktivitesi olmayan, non-steroidal bir antiandrojendir. Androjen reseptörüne, gen ekspresyonunu aktive etmeksizin, bağlanarak androjen uyarısını

inhibe eder. Prostat tümörünün küçülmesi, bu inhibisyonun sonucudur. Bikalutamid tedavisinin durdurulması, bazı hastalarda klinik olarak, antiandrojen çekilme sendromu ile sonuçlanabilir.

Bikalutamid 150 mg, lokalize (T1-T2, NO veya NX, MO) veya lokal olarak ilerlemiş (T3-T4, herhangi bir N, MO; T1-T2, N+, MO) ancak metastaz yapmamış prostat kanseri olan toplam 8113 hastanın katıldığı, plasebo kontrollü, çift-kör 3 çalışmanın birleşik analizinde incelenmiştir. Bu hastalarda bikalutamid, erken hormonal tedavi ya da radikal prostatektomiye veya radyoterapiye (öncelikle harici ışın radyasyonu) adjuvan tedavi olarak kullanılmıştır. 9.7 yıllık medyan izleme süresinde hastalığın, bikalutamid ve plasebo kullanan hastalarda sırasıyla %36.6 ve %38.17'sinde objektif olarak ilerlediği görülmüştür.

Hasta gruplarının çoğunda objektif hastalık progresyon riskinde azalma görülmüştür fakat bu bulgu özellikle hastalık progresyon riski yüksek olanlarda daha belirgindir. Bu nedenle, klinisyenler hastalık progresyon riski düşük hastaların optimum medikal tedavi stratejisine karar verirken, bilhassa radikal prostatektomi sonrası adjuvan uygulamada, hastalığın ilerlemekte olduğunun belirtileri görülene dek hormonal terapiyi erteleyebilirler.

9.7 yıllık medyan izleme süresinde, %31.4 mortalite ile (nispi risk=1.01; %95 güven aralığı 0.94-1.09) herhangi bir genel sağkalım farkı görülmemiştir. Bununla birlikte eksplorasyon amacıyla yapılan alt grup analizlerinde bazı eğilimler ortaya çıkmıştır.

Lokal ilerlemiş prostat kanseri hastalarındaki progresyonsuz sağkalım ve toplam sağkalım verileri Kaplan Meier tahminlerine dayanarak, aşağıdaki tablolarda özetlenmektedir:

Tablo 1. Lokal ilerlemiş hastalıkta tedavi alt gruplarına göre progresyonsuz sağkalım

Analiz popülasyonu	Tedavi	3 yıllık olay %	5 yıllık olay %	7 yıllık olay %	10 yıllık olay %
İzleyerek bekleme (n = 657)	Bikalutamid 150 mg	19.7	36.3	52.1	73.2
	Plasebo	39.8	59.7	70.7	79.1
Radyoterapi (n = 305)	Bikalutamid 150 mg	13.9	33.0	42.1	62.7
	Plasebo	30.7	49.4	58.6	72.2
Radikal prostatektomi (n = 1719)	Bikalutamid 150 mg	7.5	14.4	19.8	29.9
	Plasebo	11.7	19.4	23.2	30.9

Tablo 2. Lokal ilerlemiş hastalıkta tedavi alt gruplarına göre toplam sağkalım

Analiz popülasyonu	Tedavi	3 yıllık	5 yıllık	7 yıllık	10 yıllık
		olay %	olay %	olay %	olay %
İzleyerek bekleme (n = 657)	Bikalutamid 150 mg	14.2	29.4	42.2	65.0
	Plasebo	17.0	36.4	53.7	67.5
Radyoterapi (n = 305)	Bikalutamid 150 mg	8.2	20.9	30.0	48.5
	Plasebo	12.6	23.1	38.1	53.3
Radikal prostatektomi (n=1719)	Bikalutamid 150 mg	4.6	10.0	14.6	22.4
	Plasebo	4.2	8.7	12.6	20.2

Tek başına bikalutamid 150 kullanılan, lokalize prostat kanseri vakalarındaki ilerlemesiz sağkalımda önemli bir değişiklik yoktur. Bu hastalar plasebo verilenlere kıyasla sağkalımda azalma eğilimi de göstermiştir (Nispi risk=1.15; %95 Güven aralığı 1.00-1.32). Bu eğilim göz önünde tutulduğunda bikalutamid 150 kullanılmasının fayda-risk profilinin, bu hastalarda olumlu olmadığı düşünülmüştür.

Ayrı bir programda bikalutamid 150'nin, lokal olarak ilerlemiş, metastaz yapmamış prostat kanseri olan ve hemen kastrasyon gerektiren hastaların tedavisindeki etkinliği; metastaz yapmamış (M0) prostat kanseri olan ve daha önce herhangi bir tedavi görmemiş, toplam 480 hastanın katıldığı 2 çalışmanın birleştirilmiş analiz sonuçlarıyla gösterilmiştir. Medyan 6.3 yıllık tedavi tamamlandığında hastaların %56'sında mortalite görülmüş, bikalutamid 150 ve kastrasyon tedavileri arasında, sağkalım bakımından anlamlı herhangi bir fark görülmemiştir (Nispi risk 1.05 %95 Güven aralığı 0.81-1.36); bununla birlikte her 2 tedavinin eşdeğer olduğu sonucuna, istatistik olarak varılamamıştır.

Daha önce hiç tedavi görmemiş, metastatik (M1) prostat kanseri olan toplam 805 hastanın katıldığı, %43 mortalite görülen 2 çalışmanın birleştirilmiş analiz sonuçları, bikalutamid 150'nin, sağkalım süresi bakımından kastrasyondan daha az etkili olduğunu (Nispi risk 1.30 %95 Güven aralığı 1.04-1.65) ve medyan 2 yıllık izleme süresi içerisinde hastaların ölümüne-kadar geçen-süreler arasındaki farkın 42 gün (6 hafta) olduğunu göstermiştir.

Bikalutamid, rasemik bir karışımdır ve antiandrojen aktivitesinin neredeyse tamamını R-enantiyomeri gösterir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Bikalutamid, oral kullanım sonrası iyi emilir.

Emilim:

Bikalutamid, oral kullanım sonrası iyi emilir. Besinlerin biyoyararlanım oranı üzerinde,

klirik 3nem taşıyan etkiye sahip olduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur.

Bikalutamid'in günlük 50 mg'lık doz uygulaması sonucu (R)- enantiomerin sabit düzeydeki plazma konsantrasyonunun 9 mikrogram/ml civarında olduğu tespit edilmiştir. Sabit düzeydeki plazma konsantrasyonunda total dolaşan enantiomerlerin %99'u aktif olarak üstün olan (R)- enantiomeridir.

Dağılım:

Bikalutamid, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. (Rasematın %96'sı, (R)- enantiyomerinin %99'undan fazlası).

Biyotransformasyon:

Bikalutamid, büyük ölçüde metabolize edilir (oksidasyon ve glukuronidasyon); metabolitleri, böbrekler ve safra yoluyla yaklaşık olarak birbirine eşit oranlarda olmak üzere vücuttan uzaklaştırılır.

Eliminasyon:

(S)-enantiyomeri, (R)-enantiyomerine kıyasla vücuttan daha çabuk uzaklaştırılır. (R)- enantiyomerinin plazma eliminasyon yarı ömrü, 1 hafta kadardır.

Günlük kullanımda bikalutamidin (R)-enantiyomeri uzun yarılanma ömrünün sonucu olarak plazmada 10 katına çıkar.

Klinik çalışmaların birinde, bikalutamid 150 kullanan erkeklerin menisindeki ortalama R-bikalutamid konsantrasyonu 4.9 mikrogram/ml olarak ölçülmüştür. Cinsel ilişki sırasında kadına geçebilecek bikalutamid miktarı düşük olup yaklaşık 0.3 mikrogram/kg kadardır; bu miktar, laboratuvar hayvanlarının yavrularında değişikliklere neden olmak için gereken miktardan daha azdır. Böbrekler ve safra yoluyla vücuttan uzaklaştırılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar

Aktif enantiyomer olan (R)-enantiyomerin farmakokinetiği hastanın yaşından etkilenmez.

Böbrek yetmezliği

Aktif enantiyomer olan (R)-enantiyomerin farmakokinetiği hastanın böbrek bozukluğundan etkilenmez.

Karaciğer yetmezliği

Aktif enantiyomer olan (R)-enantiyomerin farmakokinetiği hafif-orta şiddetteki karaciğer bozukluğundan etkilenmez. (R)-enantiyomerinin, şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda plazmadan daha yavaş uzaklaştırıldığı yönünde kanıtlar vardır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Bikalutamid hayvanlarda güçlü bir antiandrojen ve mikst fonksiyon oksidaz enziminin indükleyicisidir. Hedef organlardaki değişiklikler ve bu arada tümör indüksiyonu (Leydig hücreleri, tiroid, karaciğer) bu aktivitelerle ilişkilidir. Enzim indüksiyonu, insanlarda gözlenmemiştir ve hayvanlarda elde edilen söz konusu bulguların hiçbiri, prostat kanseri hastalarının tedavisi açısından önemli kabul edilmemektedir. Seminifer tubulüs atrofisi, antiandrojenlerin bir sınıf etkisidir ve incelenen bütün türlerde gözlenmiştir. Sıçanlarda 12 ay devam eden, tekrarlanan toksisite çalışmasından 24 hafta sonra testis atrofisinin tamamen düzeldiği görülmüştür ama üreme çalışmalarında fonksiyonel düzelme, 11 haftalık uygulamanın sona ermesinden 7 hafta sonra elde edilmiştir. İnsanlarda bir süre subfertilite olabileceği kabul edilmelidir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Povidon K30

Krospovidon

Laktoz monohidrat

Magnezyum stearat

Polivinil alkol

Polietilen glikol

Titanyum dioksit

Talk

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmiyor.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın yapısı ve içeriği

Kutuda, Őeffaf PVC/PVDC/aluminyum folyo blister ambalajda (28 adet) kullanıma sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi ũr¼nden arta kalan maddelerin imhası ve diğer ¼zel ¼nlemler

KullanılmamıŐ olan ũr¼nler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrol¼ Y¼netmeliđi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrol¼ Y¼netmeliđi’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ő.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1 34303

K¼¼¼k¼ekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

2014/130

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.02.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. K¼B'¼N YENİLENME TARİHİ