

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BİXBİRİ NEOHALER 85 mikrogram/43 mikrogram inhaler kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler :

İndakaterol maleat 143 mikrogram (110 mikrogram indakaterole eşdeğer)

Glikopironyum bromür 63 mikrogram (50 mikrogram glikopironyuma eşdeğer)

Her bir kapsül, 110 mikrogram indakaterole eşdeğer miktarda 143 mikrogram indakaterol maleat ve 50 mikrogram glikopironyuma eşdeğer miktarda 63 mikrogram glikopironyum bromür içerir.

Verilen her doz (inhalasyon cihazının ağızlığını terk eden doz), 85 mikrogram indakaterole eşdeğer miktarda 110 mikrogram indakaterol maleat ve 43 mikrogram glikopironyuma eşdeğer miktarda 54 mikrogram glikopironyum bromür içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Inhaler kapsül

İçerisinde beyaz ila beyaza yakın renkte toz bulunan, doğal şeffaf gövdesi ve şeffaf sarı başlığı olan gövdesinde, iki mavi çizginin altında ürün kodu "IGP110.50" mavi renkte ve başlık üzerinde firma logosu ("G") siyah renkte basılı olan kapsüller.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BİXBİRİ NEOHALER, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalardaki semptomların giderilmesi ve alevlenmelerin azaltılması için günde bir kez idame bronkodilatör tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen BİXBİRİ NEOHALER dozu, bir adet 110/50 mikrogram kapsül içeriğinin, BİXBİRİ NEOHALER inhalasyon cihazı kullanılarak günde bir kez inhalasyonudur.

Uygulama şekli:

BİXBİRİ NEOHALER kapsülleri sadece BİXBİRİ NEOHALER inhalasyon cihazı kullanılarak ve sadece oral inhalasyon yolu ile uygulanmalıdır. BİXBİRİ NEOHALER kapsülleri yutulmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.9 Doz aşımı ve tedavisi).



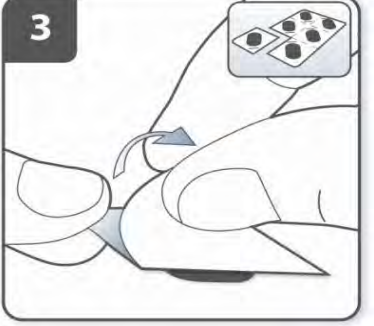

BİXBİRİ NEOHALER her gün aynı saatte uygulanmalıdır. Bir dozun atlanması durumunda; bir sonraki doz mümkün olan en kısa sürede aynı gün içerisinde alınmalıdır. Hastalara günde bir dozdan fazla kullanılmaları söylenmelidir.

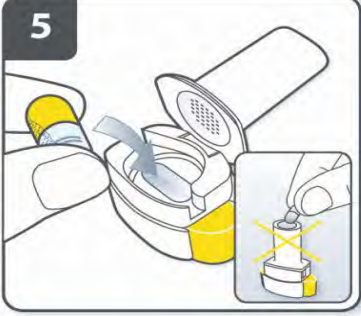

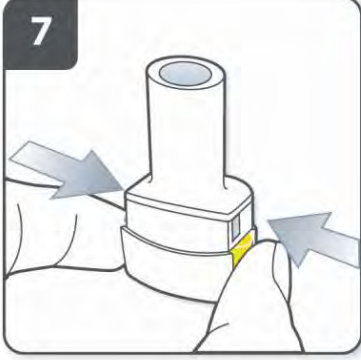

BİXBİRİ NEOHALER kapsülleri nemden korunmaları için her zaman blister ambalajında

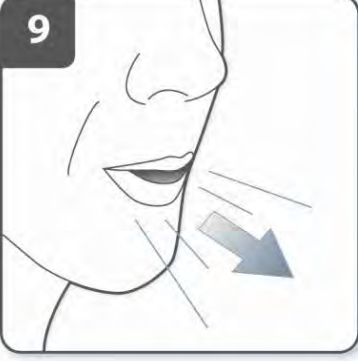

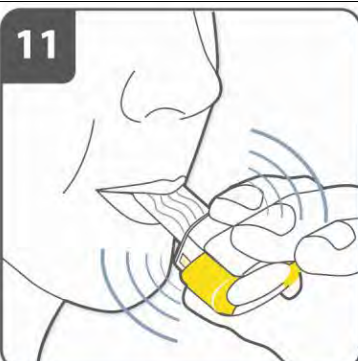
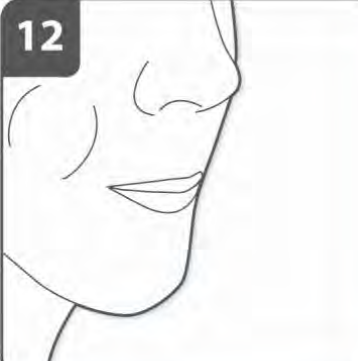
saklanmalı ve KULLANIMDAN HEMEN ÖNCE blisterden çıkarılmalıdır.


BİXBİRİ NEOHALER reçete edilirken, hastalar inhalasyon cihazının doğru kullanımı konusunda bilgilendirilmelidir.

Kullanıma ilişkin talimatlar:

	<p>Kapağı çıkarın.</p>
	<p>İnhalasyon cihazını açın: İnhalasyon cihazının tabanını sıkıca tutun ve ağızlığı eğerek inhalasyon cihazını açın.</p>
	<p>Kapsülü hazırlayın: Blister kartındaki blisterlerden birini, tırtıklı kısımdan kopararak ayırın ve koruyucu kağıdı soyarak kapsülü çıkarın. Kapsülü folyodan basarak çıkarmayın.</p>
	<p>Bir BİXBİRİ kapsülü çıkarın: Kapsüller daima blisterde saklanmalı ve sadece KULLANIMDAN HEMEN ÖNCE çıkarılmalıdır. Kuru ellerle, kapsülü blisterden çıkarınız. BİXBİRİ kapsülü yutmayınız.</p>

	<p>Kapsülü yerleştirin: Kapsülü kapsül haznesinin içersine yerleştirin.</p> <p>Kapsülü hiçbir zaman doğrudan ağızlığa yerleştirmeyin.</p>
	<p>İnhalasyon cihazını kapatın: İnhalasyon cihazını bir “klik” sesi duyacak şekilde tamamen kapatın.</p>
	<p>Kapsülün delinmesi:</p> <ul style="list-style-type: none">• İnhalasyon cihazını ağızlık kısmı yukarı bakacak şekilde dik tutun.• Her iki taraftaki düğmelere aynı anda sıkıca basın. Bu şekilde kapsül delinmiş olacaktır.• Kapsül delinirken bir “klik” sesi duyacaksınız. <p>Delme düğmelerine bir kereden fazla basmayın.</p>
	<p>Delme düğmelerini tamamen serbest bırakın.</p>

	<p>Nefes verin:</p> <p>Ağızlığı ağzınıza yerleştirmeden önce nefesinizi tam olarak verin.</p> <p>Asla ağızlığın içine üflemeyin.</p>
	<p>İlacı içinize çekin:</p> <p>İçinize çekmeden önce;</p> <ul style="list-style-type: none"> • İnhalasyon cihazını şekilde görüldüğü gibi tutun. Yandaki düğmeler sağa ve sola bakmalıdır (yukarıya ve aşağıya değil). Delme düğmelerine basmayın. • Ağızlığı ağzınıza yerleştirin ve dudaklarınız ile ağızlığın çevresini sıkı bir şekilde kapatın. <p>Hızlı, fakat kesintisiz ve olabildiğince derin bir nefes alın. Delme düğmelerine basmayın.</p>
	<p>Not:</p> <p>İnhalasyon cihazı aracılığıyla nefes alırken, kapsül hazne içinde dönecektir ve bu sırada bir 'vızıldama' sesi duymanız gerekir. İlaç akciğerlerinize doğru giderken ağızınızda şeker tadı hissedeceksiniz.</p> <p>Eğer bir vızıldama sesi duymazsanız kapsül, kapsül bölmesinde sıkışmış olabilir. Böyle bir durumun meydana gelmesi durumunda:</p> <ul style="list-style-type: none"> • İnhalasyon cihazını açın ve cihazın tabanına hafifçe vurarak dikkatlice kapsülü gevşetin. Kapsülü gevşetmek için delme düğmelerine basmayın. • Gerekli olduğunda 9. ve 10. adımları tekrar edin.
	<p>Nefesinizi tutun:</p> <p>İnhalasyon cihazını ağızınızdan çıkarırken, 5-10 saniye ya da mümkün olduğunca uzun süre nefesinizi tutun. Daha sonra nefesinizi verin.</p> <p>Kapsül içinde toz kalıp kalmadığını kontrol etmek için inhalasyon cihazını açın. Eğer kapsülde toz kalmışsa inhalasyon cihazını kapatın ve 9., 10., 11. ve 12. adımları tekrarlayın. Hastaların büyük kısmı bir ya da iki inhalasyonda kapsülü boşaltabilmektedir.</p>

	Bazı kişiler ilacı inhalasyon yoluyla aldıktan sonra nadiren kısa süre öksürebilmektedir. Eğer öksürürseniz endişelenmeyin. Kapsül boş olduğu sürece ilacınızı tam dozunda almış olacaksınız.
	Kapsülü çıkarın: Günlük BİXBİRİ NEOHALER dozunu almayı bitirdikten sonra ağızlığı tekrar açın ve kapsül bölmesini eğerek boş kapsülü çıkartın. İnhalasyon cihazını kapatın ve kapağı yerine takın. Kapsülleri BİXBİRİ NEOHALER inhalasyon cihazı içinde saklamayın.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

BİXBİRİ NEOHALER, hafif ila orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen dozda kullanılabilir. Şiddetli böbrek yetmezliği veya diyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığı olan hastalarda BİXBİRİ NEOHALER sadece beklenen fayda, potansiyel riske ağır bastığında kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Karaciğer yetmezliği:

BİXBİRİ NEOHALER, hafif ila orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilen dozda kullanılabilir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar ile ilgili veri mevcut değildir. Bu nedenle bu hastalarda dikkatli olunmalıdır. (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Pediyatrik popülasyon:

BİXBİRİ NEOHALER'in pediyatrik popülasyonda (18 yaş altı) KOAH endikasyonu ile ilgili bir kullanımı bulunmamaktadır. BİXBİRİ NEOHALER'in çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır. Veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

BİXBİRİ NEOHALER, yaşlı hastalarda (75 yaş ve üzeri) önerilen dozda kullanılabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

BİXBİRİ NEOHALER, etkin maddeleri olan indakaterol ve glikopronyuma ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

BİXBİRİ NEOHALER, ürünün ait olduğu ilaç sınıfları olan uzun etkili beta-adrenerjik agonist ya da uzun etkili muskarinik antagonist içeren diğer ürünler ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Astım:

BİXBİRİ NEOHALER, bu endikasyona dair veri bulunmadığından astım tedavisinde kullanılmamalıdır.

Uzun etkili beta-2 adrenerjik agonistler, astım tedavisinde kullanıldığında astıma bağlı ölümler dahil astım ile ilişkili ciddi advers olayların riskini artırabilir.

Akut kullanıma yönelik değildir:

BİXBİRİ NEOHALER, akut bronkospazm epizotlarının tedavisi için endike değildir.

Aşırı duyarlılık:

BİXBİRİ NEOHALER'in bileşenleri olan glikopironyum veya indakaterolün uygulanmasından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Eğer alerjik reaksiyonlara işaret eden, özellikle, anjiyoödem (nefes alma ya da yutma güçlüğü; dil, dudaklar ve yüzde şişme), ürtiker, deri döküntüsü gibi belirtiler meydana gelirse, BİXBİRİ NEOHALER kullanımı hemen bırakılmalı ve alternatif bir tedavi başlatılmalıdır.

Paradoksal bronkospazm:

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi BİXBİRİ NEOHALER uygulaması da yaşamı tehdit edebilen paradoksal bronkospazm ile sonuçlanabilir.

Paradoksal bronkospazm oluşursa, BİXBİRİ NEOHALER hemen kesilmeli ve alternatif bir tedaviye başlanmalıdır.

Glikopironyuma bağlı antikolinergik etkiler:

Dar açılı glokom:

Dar açılı glokomu olan hastalarda veri mevcut değildir, bu nedenle BİXBİRİ NEOHALER bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Hastalar akut dar açılı glokomun belirti ve bulguları; bunlardan herhangi birinin gelişmesi durumunda BİXBİRİ NEOHALER'i kullanmayı durdurmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Üriner retansiyon:

Üriner retansiyonu olan hastalarda veri mevcut değildir, bu nedenle BİXBİRİ NEOHALER bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Ağır böbrek yetmezliği olan hastalar:

Glikopironyuma toplam sistemik maruziyette (EAAsın) hafif ila orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda 1.4 kata kadar; ağır böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek hastalığı olanlarda ise 2.2 kata kadar orta düzeyde bir ortalama artış görülmüştür. Diyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığı olan hastalar da dahil olmak üzere ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı < 30 ml/dak/1.73 m²) BİXBİRİ NEOHALER sadece beklenen fayda, potansiyel riske ağır bastığı takdirde kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Bu hastalar potansiyel advers ilaç reaksiyonları açısından yakından takip edilmelidir.

Kardiyovasküler etkileri:

BİXBİRİ NEOHALER kardiyovasküler bozukluğu (koroner arter hastalığı, akut miyokart enfarktüsü, kardiyak aritmiler, hipertansiyon) olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Beta-2 adrenerjik agonist içeren diğer bileşikler gibi, BİXBİRİ NEOHALER da bazı hastalarda; nabız, kan basıncı ve/veya semptomlarda artış şeklinde ortaya çıkan klinik olarak anlamlı kardiyovasküler etkilere yol açabilir. Bu tür etkilerin ortaya çıkması halinde tedavinin kesilmesi gerekebilir. Ayrıca, beta-adrenerjik agonistlerin T dalgasında düzleşme, QT aralığında uzama ve ST segment depresyonu gibi EKG değişiklikleri oluşturduğu bildirilmiştir; ancak bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir. Bu nedenle uzun etkili beta-2 adrenerjik agonistler, QT aralığının uzadığı bilinen ya da bundan şüphe edilen hastalarda ya da QT aralığını uzatan

ilaçlarla tedavi edilen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Stabil olmayan iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül yetmezliği, miyokart enfarktüsü öyküsü, aritmisi (kronik stabil atriyal fibrilasyon hariç), uzun QT sendromu öyküsü olan ya da QTc değeri (Fridericia yöntemi) uzamış (>450 ms) hastalar klinik çalışmaların dışında tutulmuştur; bu nedenle bu hasta gruplarında deneyim bulunmamaktadır. BİXBİRİ NEOHALER bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Hipokalemi:

Beta-2 adrenerjik agonistler, bazı hastalarda kardiyovasküler advers etkilere yol açabilecek düzeyde hipokalemiye neden olabilir. Serum potasyum düzeyinde düşüş genellikle geçici olup takviye gerektirmez. Şiddetli KOAH hastalarında hipokalemi; hipoksi ve birlikte kullanılan tedavilerle (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) şiddetlenerek kardiyak aritmilere duyarlılığı artırabilir.

BİXBİRİ NEOHALER'in önerilen terapötik dozda kullanıldığı klinik çalışmalarda klinik olarak anlamlı hipokalemi etkileri gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Hiperglisemi:

Beta-adrenerjik agonistlerin yüksek dozlarda inhalasyonu, plazma glukozunda artışlara yol açabilir. Diyabetik hastalarda BİXBİRİ NEOHALER tedavisinin başlatılmasını takiben

plazma glukozu daha yakından takip edilmelidir. Uzun dönem klinik çalışmalarda önerilen dozda BİXBİRİ NEOHALER alan hastaların plasebo alanlara göre daha büyük bölümü (%4.9'a karşı %2.7) kan glukozunda klinik olarak dikkate değer değişiklikler yaşamıştır. BİXBİRİ NEOHALER, diyabeti iyi düzeyde kontrol altında olmayan hastalarda araştırılmamıştır.

Genel bozukluklar:

BİXBİRİ NEOHALER, konvülsif bozuklukları veya tirotoksikozu olan hastalarda ve beta-2-adrenerjik agonistlere alışılmadık şekilde yanıt veren hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Oral inhalasyon yoluyla uygulanan indakaterol ve glikopironyumun birlikte uygulanması, kararlı durum koşullarında herhangi birinin farmakokinetiğini (PK) etkilememiştir.

BİXBİRİ NEOHALER ile spesifik bir ilaç-ilaç etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir. BİXBİRİ NEOHALER için etkileşim potansiyeli hakkında bilgi, her bir bileşeni için geçerli olan etkileşim potansiyeline dayanmaktadır.

Birlikte kullanımın önerilmediği etkileşimler:

Beta-adrenerjik blokörler:

Beta-adrenerjik blokörler beta-2 adrenerjik agonistlerin etkisini zayıflatabilir veya antagonize edebilir. Bu nedenle kullanılmalarını mecbur kılan durumlar olmadığı sürece BİXBİRİ NEOHALER, beta-adrenerjik blokörlerle (göz damlaları dahil) birlikte kullanılmamalıdır. Gerekli olduğu durumlarda kardiyoselektif beta-adrenerjik blokörler tercih edilmeli, ancak bunlar dikkatli uygulanmalıdır.

Antikolinergikler

BİXBİRİ NEOHALER'in antikolinergik içeren diğer tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması araştırılmamıştır; bu nedenle önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Sempatomimetik ajanlar:

Diğer sempatomimetik ajanların birlikte uygulanması (tek başına veya kombinasyon olarak)

indakaterolün istenmeyen etkilerini güçlendirebilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Hipokalemiye yol açan tedaviler:

Metilksantin türevleri, steroidler veya potasyum tutucu olmayan diüretikler ile birlikte tedavi, beta-2 adrenerjik agonistlerin olası hipokalemi etkisini güçlendirebilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri), bu yüzden dikkatli kullanılmalıdır.

Birlikte kullanımda göz önüne alınması gereken durumlar

Metabolik ve taşıyıcı bazlı etkileşim:

İndakaterol klerensinde anahtar rol oynayan CYP3A4 ve P glikoprotein (P gp) inhibisyonu, indakaterole sistemik maruziyeti iki kata kadar artırır. İndakaterolün maksimum önerilen dozunun iki katına kadar olan dozlarda, bir yıla varan süre ile kullanıldığı klinik çalışmalarda elde edilen güvenilirlik deneyimi göz önüne alındığında, etkileşimlere bağlı maruziyet artışı herhangi bir güvenilirlik endişesi uyandırmamaktadır.

Simetidin veya diğer organik katyon transportu inhibitörleri:

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir klinik çalışmada, glikopironyumun böbrek yolu ile atılımına katkıda bulunduğu düşünülen bir organik katyon transportu inhibitörü olan simetidin, glikopironyuma toplam maruziyeti (EAA) %22 artırırken, renal klirensi %23 azaltmıştır. Bu değişiklikler göz önüne alındığında, glikopironyum simetidin ya da diğer organik katyon transport inhibitörleri ile birlikte uygulandığında, klinik olarak anlamlı bir ilaç etkileşimi beklenmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar için özel bir gereklilik yoktur.

Gebelik dönemi

BİXBRI NEOHALER'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yürütülen çalışmalar, klinik olarak anlamlı maruziyetlerde üreme toksisitesi bakımından doğrudan ya da dolaylı zararlı etkilere işaret etmemektedir (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri).

İndakaterol, rahim düz kası üzerindeki gevşetici etkisi nedeniyle doğum eylemini baskılayabilir. Bu sebeple BİXBRI NEOHALER gebelik sırasında sadece hasta için beklenen fayda, fetus için potansiyel riske ağır bastığında kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

İndakaterolün, glikopironyumun ve metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Eldeki farmakokinetik/toksikolojik veriler indakaterol, glikopironyum ve bunların metabolitlerinin, emziren sıçanların sütü ile atıldığını göstermiştir. Bu nedenle, emziren kadınlarda BİXBRI NEOHALER kullanımı, sadece anne için beklenen fayda, bebek için olası risklerden fazla olduğunda düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri).

Üreme yeteneği/Fertilite:

Üreme çalışmaları ve hayvanlardan elde edilen diğer veriler erkekler veya dişilerde fertilite açısından bir endişeye işaret etmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bu tıbbi ürünün araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur ya da göz ardı edilebilir düzeydedir. Bununla birlikte, baş dönmesi meydana gelmesi araç ve makine kullanma becerisini etkileyebilir (Bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

4.8. İstenmeyen etkiler

BİXBİRİ NEOHALER için sunulan güvenlilik profili, BİXBİRİ NEOHALER ve bileşenleri ile sahip olunan deneyime dayanmaktadır.

Güvenlilik profilinin özeti:

BİXBİRİ NEOHALER güvenliliğine dair deneyim, önerilen terapötik dozda (110/50 mikrogram) 15 aya kadarki maruziyeti kapsamaktadır.

BİXBİRİ NEOHALER, her bir bileşeni ile gözlenenlere benzer advers reaksiyonlara yol açmıştır. İndakaterol ve glikopironyum içerdiğinden, tür ve şiddet itibarıyla bu bileşenler ile ilişkili advers reaksiyonlar kombinasyon ile de görülebilir.

Güvenlilik profili, kombinasyonun her bir bileşeni ile bağlantılı tipik antikolinergik ve beta-adrenerjik semptomlar ile karakterizedir. Müstahzar ile ilişkili diğer en yaygın advers ilaç reaksiyonları (BİXBİRİ NEOHALER kullananların %3'ünden daha fazlasında ve plaseboya göre daha yüksek oranda bildirilen) öksürük, nazofarenjit ve baş ağrısı olmuştur.

Klinik çalışmalardan bildirilen advers ilaç reaksiyonlarının özeti:

Klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası kaynaklardan tespit edilen advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmektedir (Tablo 1). Her bir sistem organ sınıfı içinde advers ilaç reaksiyonları sıklığa göre, en sık görülen ilk sırada yer alacak şekilde sıklığa göre sıralanmıştır. Her bir sıklık gruplandırması içinde advers ilaç reaksiyonları, azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır. Ayrıca, her bir advers ilaç reaksiyonuna karşılık gelen sıklık kategorisi, aşağıdaki sisteme dayanmaktadır (CIOMS III): çok yaygın (>1/10); yaygın (>1/100, <1/10); yaygın olmayan (>1/1,000, <1/100); seyrek (>1/10,000, <1/1,000); çok seyrek (<1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Yaygın: Nazofarenjit, idrar yolu enfeksiyonu, sinüzit, rinit

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Aşırı duyarlılık

Yaygın olmayan: Anjiyoödem²

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiperglisemi ve diyabet

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı

Seyrek: Parestezi

Göz Hastalıkları

Yaygın olmayan: Glokom¹

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: İskemik kalp hastalığı, atriyal fibrilasyon, taşikardi, çarpıntı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük, boğaz irritasyonu dahil orofaringeal ağrı

Yaygın olmayan: Epistaksis, disfoni², paradoksal bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Dispepsi, diş çürükleri

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, gastroenterit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı/döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas spazmı, kas ağrısı, ekstremitelerde ağrı, kas-iskelet ağrısı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın: Mesane obstrüksiyonu ve idrar retansiyonu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Pireksi¹, göğüs ağrısı

Yaygın olmayan: Periferik ödem, yorgunluk

¹ BİXBRI NEOHALER kombinasyonu ile gözlenen fakat bileşenleri monoterapi olarak uygulandığında gözlenmeyen advers reaksiyon

² Pazarlama sonrası deneyime dayalı bildirimler; fakat sıklıklar klinik çalışma verilerine dayanılarak hesaplanmıştır.

Seçilen advers ilaç reaksiyonlarının tasviri:

Öksürük yaygın olarak bildirilmiş ancak genellikle hafif şiddette olmuştur.

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 ve tedavisi

BİXBRI NEOHALER ile klinik olarak anlamlı doz aşımı hakkında bilgi bulunmamaktadır.

Doz aşımı, beta-2 adrenerjik agonistler için tipik olan etkilerin yani taşikardi, tremor, çarpıntı, baş ağrısı, bulantı, kusma, uyku hali, ventriküler aritmiler, metabolik asidoz, hipokalemi ve hipergliseminin abartılı şekilde ortaya çıkmasına yol açabilir ya da göz içi basıncında artış (ağrıya, görme bozukluklarına veya gözde kızarıklığa yol açan), inatçı kabızlık ya da idrar yapmada zorluk gibi antikolinerjik etkileri tetikleyebilir. Destekleyici ve semptomatik tedavi gerekir. Ciddi vakalarda hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Beta-2 adrenerjik etkilerin tedavisi için kardiyoselektif beta blokörlerin kullanılması düşünülebilir; bronkospazmı tetikleyebileceğinden beta adrenerjik blokörlerin kullanımı sadece hekim gözetimi altında ve son derece dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Obstrüktif havayolu hastalıkları için ilaçlar, antikolinergikler ile kombinasyon halinde adrenerjikler

ATC kodu: R03AL04

Etki Mekanizması:

BİXBRI NEOHALER:

İndakaterol ve glikopironyum BİXBRI NEOHALER’de bir arada uygulandığında, farklı reseptörleri ve yolları hedefleyen farklı etki şekillerine bağlı olarak düz kas relaksasyonu sağlamak üzere aditif etki göstermektedir. Periferik hava yolları ve santral hava yollarında beta-2 adrenoseptörlerin ve M3 reseptörlerinin farklı yoğunluklarda olması nedeniyle, beta-2 agonistlerin periferik hava yollarını gevşetmede daha etkili olması beklenirken; bir antikolinergik bileşiğin, santral hava yollarında daha etkili olması beklenir. Dolayısıyla, insan akciğerinin hem santral hem de periferik hava yollarında bronkodilatasyon sağlamak için bir beta-2 adrenerjik agonist ve bir muskarinik antagonistin kombinasyonu faydalı olabilir.

İndakaterol:

İndakaterol, günde bir kez uygulamaya yönelik bir ‘ultra’ uzun etkili beta-2 adrenerjik agonisttir. İndakaterol gibi beta-2 adrenoseptör agonistlerin farmakolojik etkileri, en azından kısmen, adenozin trifosfatın (ATP) siklik-3', 5'-adenozin monofosfata (siklik AMP) dönüşmesini katalize eden enzim olan hücre içi adenil siklazın stimülasyonuna bağlıdır. Yüksek siklik AMP düzeyleri, bronş düz kasında gevşemeye neden olur. *İn vitro* çalışmalar, indakaterolün beta-2 reseptörlerdeki agonist aktivitesinin beta-1 reseptörlerindeki 24 kattan, beta-3 reseptörlerindeki ise 20 kattan daha fazla olduğunu göstermiştir.

İnhale edildiğinde indakaterol akciğerlerde lokal olarak bronkodilatör etki gösterir. İndakaterol, insan beta-2 adrenerjik reseptör düzeyinde nanomolar potansi olan bir kısmi agonisttir.

Beta-2 reseptörleri, bronş düz kasında, beta-1 reseptörleri insan kalbinde hakim olan adrenerjik reseptörler olmasına rağmen, insan kalbindeki adrenerjik reseptörlerin %10-50'sini beta-2 adrenerjik reseptörler oluşturur. Kalpteki beta-2 adrenerjik reseptörlerin varlığı yüksek düzeyde seçici beta-2 adrenerjik agonistlerin bile kardiyak etkilerinin olma olasılığını artırmaktadır.

Glikopironyum:

Glikopironyum, KOAH’ın bronkodilatör idame tedavisinde günde bir kez inhalasyon yolu ile uygulanan uzun etkili muskarinik reseptör antagonistidir (antikolinergik). Parasempatik sinirler solunum yollarındaki başlıca bronkokonstriktif nöral yolak olup, kolinerjik tonus KOAH’da hava yolu obstrüksiyonunun temel geri dönüşümlü bileşenidir. Glikopironyum, asetilkolinin solunum yolu düz kas hücreleri üzerindeki bronkokonstriktör etkisini bloke etmek suretiyle solunum yollarını genişleterek iş görür.

Glikopironyum bromür yüksek afiniteli bir muskarinik reseptör antagonistidir. Radyoligant bağlanma çalışmalarında insan M3 reseptörlerine M2 reseptöründen 4 kattan daha fazla bir selektivite gösterilmiştir.

Farmakodinamik Etkiler:

BİXBRI NEOHALER’de indakaterol ve glikopironyumun kombine edilmesi, doz uygulanmasından sonraki 5 dakika içerisinde hızlı bir etki başlangıcına neden olmuştur. 24 saatlik doz aralığının tamamında bu etki sabit seyretmektedir.

26 haftalık tedaviden sonra, 24 saatlik seri FEV₁ ölçümlerinde elde edilen ortalama

bronkodilatör etki 0.32 L'dir. Bu etki, tek başına indakaterol, glikopironyum ya da tiotropium ile karşılaştırıldığında BİXBİRİ NEOHALER için anlamlı düzeyde daha yüksektir (her karşılaştırma için fark 0.11 L).

Monokomponentleri veya plasebo ile karşılaştırıldığında BİXBİRİ NEOHALER'in etkisine zaman içinde taşifilaksi geliştiğine dair bir kanıt bulunmamıştır.

Kalp hızı üzerindeki etki

BİXBİRİ NEOHALER'in sağlıklı gönüllülerde kalp hızı üzerindeki etkileri, önerilen terapötik dozunun 4 katının birer saat arayla dört doz halinde uygulanmasından sonra araştırılmış; plasebo, indakaterol, glikopironyum ve salmeterol ile karşılaştırılmıştır.

Plasebo ile karşılaştırıldığında BİXBİRİ NEOHALER için zaman eşleşmeli en büyük kalp hızı artışı +5.69 atım/dakika (%90 GA [2.71, 8.66]), en büyük düşüş ise -2.51 atım/dakika (%90 GA [-5.48, 0.47]) olmuştur. Genel olarak, kalp hızı üzerindeki etki, BİXBİRİ NEOHALER'in istikrarlı bir farmakodinamik etkisine işaret etmemiştir.

Supraterapötik dozlarda KOAH hastalarının kalp hızı incelenmiştir. BİXBİRİ NEOHALER'in 24 saatlik ortalama kalp hızı üzerinde ya da 30 dakika, 4 saat ve 24 saat sonra değerlendirilen kalp hızları üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır.

QT aralığı:

BİXBİRİ NEOHALER bileşenleri olan indakaterol ve glikopironyumun klinik doz düzeylerinde QT aralığını uzatma potansiyeli olduğuna dair bir bilgi bulunmamaktadır. Sağlıklı gönüllülerle yürütülen bir TQT çalışmasında, ("thorough QT": kardiyak repolarizasyon ve proaritmik potansiyeli değerlendirmeye yönelik çalışma) 600 mikrograma kadar (maksimum önerilen dozun 2 katı) inhale indakaterol dozları QT aralığı üzerinde anlamlı bir klinik etki göstermemiştir. Yine bir TQT çalışmasında, önerilen terapötik dozun 8 katı glikopironyum inhalasyon yolu ile uygulandıktan sonra QT uzaması gözlenmemiştir.

BİXBİRİ NEOHALER'in QTc aralığı üzerindeki etkileri, sağlıklı gönüllülerde, önerilen terapötik dozun dört katına kadar (440/200 mikrogram), birer saat ara ile dört inhalasyonundan sonra incelenmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında en yüksek zaman eşleşmeli fark 4.62 ms (%90 GA 0.40, 8.85 ms), en yüksek zaman eşleşmeli düşüş ise -2.71 ms (%90 GA -6.97, 1.54 ms) olup, bileşenlerinin özellikleri doğrultusunda beklendiği üzere, BİXBİRİ NEOHALER'in QT aralığı üzerinde önemli bir etkisinin olmadığına işaret etmiştir.

KOAH hastalarında, 116 µg/86 µg ila 464 µg/86 µg arası supraterapötik BİXBİRİ NEOHALER dozlarında, başlangıç değerlerine kıyasla QTcF değerlerinde 30 ms ve 60 ms uzama görülen hasta oranları plaseboya göre daha yüksek (%16.0 ila %21.6; plasebo için %1.9) bulunmuştur; fakat QTcF değerinde başlangıca göre >60 ms'lik uzama olmamıştır. En yüksek doz düzeyi olan 464 µg/86 µg BİXBİRİ NEOHALER uygulaması ile mutlak QTcF değerleri >450 ms olan hasta oranı daha yüksek (%12.2; plasebo için %5.7) bulunmuştur.

Serum potasyum ve kan glukozu:

Sağlıklı gönüllülerde, BİXBİRİ NEOHALER'in önerilen terapötik dozunun 4 katının uygulanmasından sonra serum potasyum üzerindeki etki çok küçük olmuştur (plasebo ile karşılaştırıldığında maksimum fark -0.14 mmol/l). Kan glukozu üzerindeki maksimum etki 0.67 mmol/l'dir.

Klinik çalışmalar

BİXBİRİ NEOHALER Faz III klinik geliştirme programı [IGNITE] kapsamında 8.000'den fazla hastanın dahil edildiği altı çalışma yer almıştır: 1) 26 haftalık plasebo ve aktif kontrollü bir çalışma (günde bir kez indakaterol 150 mikrogram, günde bir kez glikopironyum 50 mikrogram, günde bir kez açık etiketli tiotropium 18 mikrogram); 2) 26 haftalık aktif kontrollü

bir çalışma (günde iki kez flutikazon/salmeterol 500/50 mikrogram); 3) 64 haftalık aktif kontrollü bir çalışma (günde bir kez glikopironyum 50 mikrogram, günde bir kez açık etiketli tiotropium 18 mikrogram); 4) 52 haftalık plasebo kontrollü bir çalışma; 5) 3 haftalık plasebo ve aktif kontrollü (günde bir kez tiotropium) bir egzersiz toleransı çalışması; 6) 52 haftalık aktif kontrollü (günde iki kez flutikazon/salmeterol) bir çalışma.

Bu çalışmaların dördüne orta - ağır KOAH tanısı olan hastalar alınmıştır. 64 haftalık çalışmaya, önceki yılda ≥ 1 orta ya da şiddetli KOAH alevlenmesi olan ağır - çok ağır KOAH hastaları dahil edilmiştir. 52 haftalık aktif kontrollü çalışmaya ise önceki yılda ≥ 1 orta ya da şiddetli KOAH alevlenmesi olan orta ila çok ağır KOAH hastaları kaydedilmiştir.

Akciğer fonksiyonu üzerindeki etkiler:

BİXBRI NEOHALER bir dizi klinik çalışmada akciğer fonksiyonunda (bir saniyede zorlu ekspiratuar hacim [FEV₁] ile ölçülmüştür) klinik olarak anlamlı düzelmeler sağlamıştır. Faz III çalışmalarda bronkodilatör etkiler, ilk dozdan sonraki 5 dakika içerisinde görülmüş ve ilk dozdan itibaren 24 saatlik doz aralığında bu etki sürmüştür. Zaman içinde bronkodilatör etkide herhangi bir azalma olmamıştır.

Etkinin büyüklüğü, başlangıçtaki havayolu kısıtlamasının geri dönüşlülük derecesine (kısa etkili muskarinik antagonist ve kısa etkili bir beta-2 agonist uygulanarak test edilmiştir) bağlı olmuştur: Başlangıçta en düşük (<5%) geri dönüşlülüğe sahip hastalar, daha yüksek (≥ 5) geri dönüşlülüğe sahip hastalara göre genellikle daha düşük bronkodilatör yanıt sergilemiştir. 26. haftada (birincil sonlanım noktası), BİXBRI NEOHALER, plasebo ile karşılaştırıldığında dip ("trough") FEV₁ değerini, başlangıçta en düşük geri dönüşlülüğe sahip (<5%) hastalarda 80 ml (BİXBRI NEOHALER n=82; plasebo n=42; p=0.053); daha yüksek geri dönüşlülüğe sahip (≥ 5) hastalarda 220 ml (BİXBRI NEOHALER n=392, plasebo n=190; p<0.001) artırmıştır.

Dip (trough) ve doruk FEV₁

BİXBRI NEOHALER, birincil sonlanım noktasında 26. haftada doz sonrası dip FEV₁ değerini plaseboya kıyasla 200 mL artırmıştır (p<0.001) ve gerek her bir monoterapi bileşeni (indakaterol ve glikopironyum) tedavi kolu gerekse tiotropium tedavi kolu ile karşılaştırıldığında anlamlı artışlar sağlamıştır (bkz. Tablo 1).

Tablo-1 1. Gün ve 26. haftada (birincil sonlanım noktası) doz sonrası dip (trough) FEV₁ (en küçük kareler ortalaması)

Tedavi farkı	1. gün	26. hafta
BİXBRI NEOHALER - plasebo	190 mL (p<0.001)	200 mL (p<0.001)
BİXBRI NEOHALER - indakaterol	80 mL (p<0.001)	70 mL (p<0.001)
BİXBRI NEOHALER - glikopironyum	80 mL (p<0.001)	90 mL (p<0.001)
BİXBRI NEOHALER - tiotropium	80 mL (p<0.001)	80 mL (p<0.001)

Ortalama doz öncesi FEV₁ değeri (çalışma ilacının sabah dozundan 45 ve 15 dakika önce alınan değerlerin ortalaması) 26. haftada flutikazon/salmeterol ile karşılaştırıldığında (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı 100 mL, p<0.001) [52. haftada plasebo ile karşılaştırıldığında (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı 189 mL, p<0.001) 64. haftaya kadar tüm vizitlerde glikopironyuma göre (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı 70-80 mL, p <0.001) ve tiotropiuma göre (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı 60-80 mL, p <0.001) NEOHALER lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur). 52 haftalık aktif kontrollü çalışmada ortalama doz öncesi FEV₁ değeri, flutikazon/salmeterol ile karşılaştırıldığında 52. haftaya kadar tüm vizitlerde BİXBRI NEOHALER lehine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı 62-86 ml, p<0.001). 26. haftada BİXBRI NEOHALER, dozdan

sonraki ilk 4 saatte plasebo ile karşılaştırıldığında doruk FEV₁ değerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağlamıştır (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı 330 ml, p<0.001).

FEV₁ EAA

Aktif kontrollü çalışmada, BİXBİRİ NEOHALER 26. haftada doz sonrası FEV₁ EAA₀₋₁₂ değerini (birincil sonlanma noktası) flutikazon/salmeterol ile karşılaştırıldığında 140 mL daha fazla artırmıştır (p<0.001).

Semptomatik sonlanımlar

Nefes darlığı

BİXBİRİ NEOHALER, Transizyonel Dispne İndeksi (TDI) ile değerlendirilen nefes darlığını anlamlı ölçüde azaltmıştır. BİXBİRİ NEOHALER, 26. haftada TDI fokal skorunda plaseboya, tiotropiuma ve flutikazon/salmeterole göre klinik ve istatistiksel olarak anlamlı düzelme (sırasıyla en küçük kareler ortalaması tedavi farkı 1.09, p<0.001; 0.51, p=0.007 ve 0.76, p=0.003) sağlamıştır. İndakaterole ve glikopironyuma göre düzelmeler sırasıyla 0.26 ve 0.21 olmuştur.

Plasebo ile karşılaştırıldığında BİXBİRİ NEOHALER alan hastaların daha büyük bir yüzdesinde 26. Haftada, TDI fokal skorunda 1 puan veya üzerinde bir düzelme sağlanmıştır (sırasıyla %57.5 ve %68.1, p=0.004). 26. Haftada, tiotropium ve flutikazon/salmeterol alanlar ile karşılaştırıldığında BİXBİRİ NEOHALER alan hastaların daha yüksek bir oranında klinik olarak anlamlı yanıt gözlenmiştir: BİXBİRİ NEOHALER ile %68.1 ve tiotropium ile %59.2 (p=0.016); BİXBİRİ NEOHALER ile %65.1 ve flutikazon/salmeterol ile %55.5 (p=0.088).

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi

BİXBİRİ NEOHALER aynı zamanda St. George Solunum Anketi (SGRQ) ile değerlendirilen sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde, 26. haftada, istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme (toplam skorda azalma) sağlamıştır: plaseboya göre fark (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı -3.01, p=0.002) ve tiotropiuma göre fark (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı -2.13, p=0.009); indakaterol ve glikopironyuma göre azalmalar sırasıyla -1.09 ve -1.18 olmuştur. 64. haftada tiotropium ile karşılaştırıldığında azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı -2.69, p<0.001). 52. haftada, flutikazon/salmeterol ile karşılaştırıldığında azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı -1.3, p=0.003).

BİXBİRİ NEOHALER alan hastaların daha yüksek bir yüzdesinde SGRQ skorunda klinik olarak anlamlı düzelme (başlangıca göre en az 4 birimlik düşüş) sağlamıştır: 26. haftada BİXBİRİ NEOHALER ile %63.7 (plasebo ile %56.6 [fark için p=0.088] ve tiotropium ile %56.4 [fark için p=0.047]) ve 64. haftada BİXBİRİ NEOHALER ile %57.3 (glikopironyum ile %51.8 [p=0.055] ve tiotropium ile %50.8 [p=0.051]); 52. haftada BİXBİRİ NEOHALER ile %49.2 (flutikazon/salmeterol ile (%49.2 BİXBİRİ NEOHALER vs. %43.7, odds oranı: 1.30, p<0.001).

Günlük aktiviteler

BİXBİRİ NEOHALER 26 haftada 'normal günlük aktivitelerin gerçekleştirilebildiği gün' yüzdesinde tiotropiumdan daha fazla iyileşme göstermiştir (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı %8.45, p<0.001). 64. Haftada, BİXBİRİ NEOHALER glikopironyuma göre sayısal (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı %1.95; p=0.175) ve tiotropiuma göre ise istatistiksel olarak anlamlı iyileşme (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı %4.96; p=0.001) göstermiştir.

KOAH alevlenmeleri

BİXBİRİ NEOHALER (n=729), glikopironyum (n=739) ve tiotropiumu (n=737) karşılaştıran 64 haftalık bir çalışmada, günde bir kez BİXBİRİ NEOHALER yıllık orta veya şiddetli KOAH alevlenmeleri hızını glikopironyuma göre %12 (p=0.038) ve tiotropiuma göre %10 (p=0.096)

azaltmıştır. Hasta yılı başına düşen orta veya şiddetli KOAH alevlenmeleri sayısı BİXBİRİ NEOHALER için 0.94 (812 olay), glikopironyum için 1.07 (900 olay) ve tiotropium için 1.06 (898 olay) bulunmuştur. Ayrıca, BİXBİRİ NEOHALER yıllık alevlenme (hafif, orta, şiddetli) hızını glikopironyuma göre %15 (p=0.001) ve tiotropiuma göre %14 (p=0.002) azaltmıştır. Hasta yılı başına düşen alevlenme sayısı BİXBİRİ NEOHALER için 3.34 (2,893 olay), glikopironyum için 3.92 (3,294 olay) ve tiotropium için 3.89 (3,301 olay) bulunmuştur.

BİXBİRİ NEOHALER (n=1,675) ve flutikazon/salmeterolun (n=1,679) karşılaştırıldığı 52 haftalık çalışmada, flutikazon/salmeterole kıyasla eşit etkinliğin birincil çalışma amacına KOAH alevlenmelerinin (hafif, orta veya şiddetli) hızı bakımından ulaşılmıştır. Hasta yılı başına düşen KOAH alevlenmeleri sayısı BİXBİRİ NEOHALER için 3.59 (4,531 olay) ve flutikazon/salmeterol için 4.03 (4,969 olay) olmuştur. BİXBİRİ NEOHALER ek olarak yıllık alevlenme hızını flutikazon/salmeterole göre azaltma açısından üstün (%11; p=0.003) bulunmuştur.

BİXBİRİ NEOHALER, flutikazon/salmeterol ile karşılaştırıldığında, orta veya şiddetli alevlenme hızını %17 (p<0.001), şiddetli (hastaneye yatış gerektiren) alevlenme hızını %13 (p=0.231) azaltmıştır. Hasta yılı başına düşen orta veya şiddetli alevlenme sayısı BİXBİRİ NEOHALER için 0.98 (1,265 olay) ve flutikazon/salmeterol için 1.19 (1,452 olay) bulunmuştur. BİXBİRİ NEOHALER ilk orta veya şiddetli alevlenmeye kadar geçen süreyi, alevlenme riskini %22 (p<0.001) azaltarak ve ilk şiddetli alevlenmeye kadar geçen süreyi de alevlenme riskini %19 (p=0.046) azaltarak uzatmıştır.

Pnömoni insidansı BİXBİRİ NEOHALER kolunda %3.2 iken flutikazon/salmeterol kolunda %4.8 olmuştur (p=0.017). İlk pnömونيye kadar geçen süre, flutikazon/salmeterole göre BİXBİRİ NEOHALER kolunda daha uzun bulunmuştur (p=0.013).

BİXBİRİ NEOHALER (n=258) ile flutikazon/salmeterolun (n=264) karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, 26 haftada orta veya şiddetli KOAH alevlenmeleri sayısı/hasta yılı sırasıyla 0.15 ve 0.18 (18 olay karşısında 22 olay) (p=0.512) ve tüm KOAH alevlenmeleri sayısı/hasta yılı (hafif, orta veya şiddetli) da sırasıyla 0.72 ve 0.94 (86 olay karşısında 113 olay) olmuştur (p=0.098).

Kurtarıcı ilaç kullanımı

26 haftalık süre boyunca günde bir kez BİXBİRİ NEOHALER ile kurtarıcı ilaç (salbutamol) kullanımını plaseboya göre 0.96 puf/gün (p<0.001), tiotropiuma göre 0.54 puf/gün (p<0.001) ve flutikazon/salmeterole göre 0.39 puf/gün (p=0.019) oranında anlamlı düzeyde azalmıştır. 64 haftalık bir çalışmada, BİXBİRİ NEOHALER, kurtarıcı ilaç (salbutamol) kullanımını tiotropiuma göre 0.76 puf/gün (p<0.001); 52 haftalık bir çalışmada ise flutikazon/salmeterole göre 0.25 puf/gün azaltmıştır (p<0.001).

Egzersiz toleransı

Sabah uygulanan BİXBİRİ NEOHALER, ilk dozdan itibaren dinamik hiperinflasyonu azaltmış ve egzersiz süresini uzatmıştır. Tedavinin ilk gününde egzersiz sırasındaki inspiratuar kapasitede, plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı düzelme olmuştur (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı 250 ml, p<0.001). Üç haftalık tedaviden sonra inspiratuar kapasitede BİXBİRİ NEOHALER ile elde edilen düzelme daha fazla olmuş (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı 320 ml, p<0.001) ve egzersiz dayanıklılığı süresi plaseboya oranla artmıştır (en küçük kareler ortalaması tedavi farkı 59.5 saniye, p=0.006).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

BİXBİRİ NEOHALER inhalasyonu sonrasında indakaterol ve glikopironyumun doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşılan kadar geçen medyan süre sırasıyla yaklaşık 15 ve 5 dakika

olmuştur.

İn vitro performans verilerine dayanılarak, akciğere ulaşan indakaterol dozunun, BİXBİRİ NEOHALER ve indakaterol monoterapi ürünü için benzer olması beklenir. BİXBİRİ NEOHALER inhalasyonundan sonra indakaterolün kararlı durum maruziyeti, indakaterol monoterapi ürününün inhalasyonundan sonraki sistemik maruziyet ile benzer ya da bundan biraz düşük olmuştur.

BİXBİRİ NEOHALER inhalasyonu sonrasında indakaterolün mutlak biyoyararlanımının ağız parçasından çıkan dozun %61-85'i aralığında olduğu; glikopironyum için bu oranın yaklaşık olarak %47 olduğu tahmin edilmektedir.

BİXBİRİ NEOHALER inhalasyonu sonrasında glikopironyuma kararlı durum maruziyeti, glikopironyum içeren monoterapi ürününün inhalasyonu sonrasında sistemik maruziyet ile benzer bulunmuştur.

İndakaterol

İndakaterolün kararlı durum konsantrasyonlarına, günde bir kez uygulamadan sonraki 12 ila 15 gün içerisinde ulaşılmıştır. İndakaterolün ortalama birikme oranı, yani gün 1 ile kıyaslandığında 14. veya 15. günde 24 saatlik doz uygulama aralığı boyunca EAA değeri, 60 µg ile 480 µg (ağız parçasından çıkan doz) arasındaki günde bir kez inhalasyon dozları için 2.9-3.8 aralığında bulunmuştur.

Glikopironyum

KOAH'lı hastalarda tekrarlanan günde bir kez inhalasyonu takiben, glikopironyumun kararlı durum farmakokinetiğine tedaviden sonraki bir hafta içinde erişilmiştir. Önerilen günde bir doz rejiminde glikopironyumun kararlı durum ortalama doruk ve dip (trough) konsantrasyonları sırasıyla 166 pikogram/ml ve 8 pikogram/ml olarak saptanmıştır. Kararlı durum maruziyeti (24 saatlik doz uygulama aralığında EAA), ilk dozdan sonraki değere kıyasla yaklaşık 1.4 ila 1.7 kat daha yüksek bulunmuştur.

Dağılım:

İndakaterol

İntravenöz infüzyondan sonra indakaterolün dağılım hacmi terminal fazda 2557 litre olup yaygın bir dağılıma işaret etmiştir. *İn vitro* koşullarda insan serum ve plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %95 bulunmuştur.

Glikopironyum

i.v. uygulamadan sonra, glikopironyumun kararlı durum dağılım hacmi 83 L ve terminal fazdaki dağılım hacmi 376 L'dir. İnhalasyon sonrasında terminal fazda sanal dağılım hacmi yaklaşık 20 kat daha yüksek olup inhalasyondan sonraki eliminasyonun çok daha yavaş oluşunu yansıtmaktadır. Glikopironyumun *in vitro* insan plazma proteinine bağlanma oranı 1 ila 10 ng/mL'lik konsantrasyonlarda %38 ila %41'dir.

Biyotransformasyon:

İndakaterol

İnsanda gerçekleştirilen bir ADME (emilim, dağılım, metabolizma, atılım) çalışmasında radyoaktif element ile işaretlenmiş indakaterolün oral uygulamasından sonra değişmemiş indakaterolün serumdaki temel bileşen olduğu belirlenmiştir; bu bileşen 24 saatlik toplam EAA'nın yaklaşık olarak üçte birini oluşturur. Hidroksile bir türev, serumdaki en belirgin metabolittir. Hidroksile indakaterol ve indakaterolün fenolik O-glukuronidleri de diğer belirgin metabolitlerdir. Hidroksile türevin diastereomeri, indakaterolün bir N-glukuronatı ve C- ve N-dealkile ürünler, belirlenen diğer metabolitler olmuştur.

In vitro araştırmalar, UGT1A1'in indakaterolü fenolik O-glukuronata metabolize eden tek UGT izoformu olduğunu göstermiştir. Ancak, farklı UGT1A1 genotiplerine sahip popülasyonlarda yürütölen bir klinik çalışmada gösterildiği üzere, indakaterole sistemik maruziyet UGT1A1 genotipinden önemli ölçüde etkilenmemektedir.

Rekombinant CYP1A1, CYP2D6 ve CYP3A4 ile birlikte inkübasyonda oksidatif metabolitler saptanmıştır. CYP3A4'ün indakaterolün hidroksillenmesinden sorumlu olan başlıca izoenzim olduğu sonucuna varılmıştır. *In vitro* araştırmalar, indakaterolün 'efflux' pompası P-gp için düşük afiniteli bir substrat olduğunu göstermiştir.

Glikopironyum

In vitro metabolizma çalışmaları, glikopironyum bromür için metabolik yolların hayvanlarda ve insanlarda benzer olduğunu göstermiştir. Çeşitli mono ve bi-hidroksile metabolitlerle sonuçlanan hidroksilasyon ve karboksilik asit türevi (M9) oluşumu ile sonuçlanan direkt hidroliz görölmüştür. *In vivo* koşullarda M9, inhale glikopironyum bromür dozunun yutulan kısmından oluşur. İnsanda tekrarlı dozlardan sonra idrarda, ağız parçasından çıkan dozun %3'üne karşılık gelen glikopironyumun glukronid ve/veya sülfat konjüгатları bulunmuştur.

Birçok CYP izoenzimi glikopironyumun oksidatif biyotransformasyonuna katkıda bulunur. Glikopironyum metabolizmasının inhibisyonu veya indüksiyonunun, etkin maddenin sistemik maruziyeti üzerinde anlamlı bir değişime yol açması beklenmez.

In vitro inhibisyon çalışmaları glikopironyum bromürün CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 veya CYP3A4/5, dışarı akış ("efflux") taşıyıcıları MDR1, MRP2 veya MXR ve içeri alım ("uptake") taşıyıcıları OCT1 veya OCT2'yi inhibe etme kapasitesi olmadığını göstermiştir. *In vitro* enzim indüksiyonu çalışmalarında glikopironyum bromür test edilen hiçbir sitokrom P450 izoenzimi, UGT1A1 ve MDR1 ve MRP2 taşıyıcılarının klinik açıdan anlamlı indüksiyonuna neden olmamıştır.

Eliminasyon:

İndakaterol

İdrar örneklerinin de toplandığı klinik çalışmalarda, idrar yoluyla değişmeden atılan indakaterol miktarı, genellikle ağız parçasından çıkan dozun %2.5'inden az olmuştur. İndakaterolün böbrek klerensi ortalama olarak 0.46 ile 1.20 L/saat arasındadır. İndakaterolün 23.3 litre/saat'lik serum klerensi ile karşılaştırıldığında, böbrek klerensinin, sistemik olarak mevcut indakaterolün atılmasında önemsiz bir rol oynadığı açık olarak görölmektedir (sistemik klerensin %2.5'i).

İnsanda gerçekteştirilen bir ADME çalışmasında oral yolla verilen indakaterol insan feçesiyle temelde değişikliğe uğramamış ana bileşen (dozun %54'ü) ve daha küçük bir ölçüde hidroksillenmiş indakaterol metabolitleri (dozun %23'ü) şeklinde atılmıştır.

İndakaterol serum konsantrasyonları çok fazlı olarak düşmekte, ortalama terminal yarılanma ömrü 45.5 ile 126 saat arasında olmaktadır. Tekrarlı dozlardan sonra indakaterol birikiminden hesaplanan efektif yarı ömür 40 ila 52 saat arasında değişmekte olup yaklaşık olarak 12-15 gün olan kararlı hale kadar geçen süre ile uyumludur.

Glikopironyum

İnsanlara [³H]-işaretili glikopironyum bromürün i.v. yolla uygulanmasından sonra, 48 saatte ortalama üriner radyoaktivite atılımı dozun %85'ini oluşturmuştur. Ek olarak safrada dozun %5'i tespit edilmiştir.

Ana ilacın renal eliminasyonu sistemik olarak mevcut glikopironyumun toplam klerensinin yaklaşık %60 ila 70'ini oluştururken, renal dışı klerens prosesleri yaklaşık %30 ila 40'ını oluşturur. Biliyer klerens renal dışı klerense katkıda bulunur ancak renal dışı klerensin büyük çoğunlukla metabolizmadan kaynaklandığı düşünölmektedir.

Glikopironyumun ortalama renal klerensi 17.4 ve 24.4 L/s aralığındadır. Aktif tübüler sekresyon glikopironyumun renal eliminasyonuna katkıda bulunur. Ağız parçasından çıkan dozun %23'üne kadar olan kısmı idrarda ana ilaç olarak tespit edilmiştir.

Glikopironyum plazma konsantrasyonları çok fazlı olarak azalmıştır. Ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü intravenöz (6.2 saat) ve oral (2.8 saat) uygulamadan sonrakine kıyasla inhalasyondan sonra (33 ila 57 saat) çok daha uzun sürmüştür. Eliminasyon paterni sürekli akciğer emilimini ve/veya inhalasyondan sonra 24. saatte ve sonrasında sistemik dolaşıma glikopironyum geçişini düşündürmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

İndakaterol

İndakaterole sistemik maruziyet, artan (120 µg ila 480 µg) dozlarda (ağız parçasından çıkan) dozla orantılı biçimde artmıştır.

Glikopironyum

KOAH hastalarında glikopironyumun farmakokinetik kararlı durumunda hem sistemik maruziyet hem de toplam üriner atılımı, 44 ila 176 µg (ağız parçasından çıkan) doz aralığında yaklaşık olarak dozla orantılı biçimde artmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

BİXBRI NEOHALER:

KOAH hastaları ile yapılan bir popülasyon farmakokinetik (PK) analizi, BİXBRI NEOHALER inhalasyonu sonrasında indakaterol ve glikopironyuma sistemik maruziyet üzerinde yaşın, cinsiyetin ve ağırlığın (yağsız beden ağırlığı) anlamlı bir etkisi olduğunu göstermemiştir. Yağsız vücut ağırlığı (ağırlık ve boy fonksiyonu) bir eş değişken olarak tanımlanmıştır. Sistemik maruziyet ile yağsız vücut ağırlığı (veya vücut ağırlığı) arasında negatif bir korelasyon gözlenmiştir ancak değişikliğin boyutuna ya da yağsız beden ağırlığının öngörü kesinliğine bağlı olarak bir doz ayarlaması önerilmemektedir.

Sigara içme durumu ve başlangıçtaki FEV₁ değerinin BİXBRI NEOHALER inhalasyonu sonrasında indakaterol ve glikopironyuma sistemik maruziyet üzerinde belirgin bir etkisi olmamıştır.

İndakaterol:

KOAH hastalarında yaş (88 yaşına kadar olan yetişkinlerde), cinsiyet, ağırlık (32 - 168 kg) ve ırkın inhalasyondan sonraki sistemik maruziyet üzerindeki etkisine yönelik bir popülasyon analizi, indakaterolün önerilen dozda tüm yaş ve beden ağırlığı gruplarında cinsiyet fark etmeksizin kullanılabilceğini göstermiştir. Bulgular etnik alt gruplar arasında herhangi bir farka işaret etmemektedir.

Glikopironyum:

KOAH hastalarına dair verilerin bir popülasyon PK analizinde beden ağırlığı ve yaş, sistemik maruziyet açısından hastalar arası değişkenlikte rolü olan faktörler olarak tanımlanmıştır. Glikopironyum önerilen dozda tüm yaş ve beden ağırlığı gruplarında kullanılabilir.

Cinsiyet, sigara kullanma durumu ve başlangıçtaki FEV₁ değerinin, sistemik maruziyet üzerinde belirgin bir etkisi görülmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

BİXBRI NEOHALER:

Monoterapi bileşenlerinin klinik PK karakteristiklerine dayanılarak; BİXBRI NEOHALER,

önerilen dozda, hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara dair veri mevcut değildir.

İndakaterol:

Hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalar, indakaterolün C_{maks} veya EAA değerleri açısından anlamlı değişiklikler göstermemiş, ayrıca hafif ila orta dereceli karaciğer yetmezliği olan gönüllüler ile sağlıklı kontroller protein bağlanması açısından da farklılık sergilememiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışma yapılmamıştır.

Glikopironyum:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda klinik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Glikopironyum sistemik dolaşımdan ağırlıklı olarak renal atılım ile uzaklaştırılır. Glikopironyumun hepatik metabolizmasındaki bozulmanın, sistemik maruziyette klinik olarak anlamlı bir artışa neden olacağı düşünülmektedir.

Böbrek yetmezliği:

BİXBRI NEOHALER:

Monoterapi bileşenlerinin PK karakteristiklerine dayanılarak; BİXBRI NEOHALER, önerilen dozda, hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir. Şiddetli böbrek yetmezliği ya da diyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda BİXBRI NEOHALER sadece beklenen fayda, potansiyel riske ağır bastığı takdirde kullanılmalıdır.

İndakaterol:

Toplam vücut eliminasyonunda idrar yolunun çok düşük bir katkısı olduğundan, böbrek yetmezliği olan hastalarda bir çalışma yapılmamıştır.

Glikopironyum:

Böbrek yetmezliği, glikopironyum bromüre toplam maruziyete etki etmektedir. Toplam sistemik maruziyette (EAA_{son}), hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda 1.4 kata kadar orta düzeyli bir artış ve şiddetli böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda 2.2 kata kadar artış görülmüştür. Bir popülasyon PK analizi kullanılarak, hafif ila orta dereceli böbrek yetmezliği olan KOAH hastalarında (hesaplanan glomerular filtrasyon oranı $eGFR \geq 30$ mL/dk/1.73 m²) glikopironyum bromürün önerilen dozda kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Pediyatrik popülasyon:

BİXBRI NEOHALER 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

BİXBRI NEOHALER, 75 yaş ve üzerindeki yaşlı hastalarda önerilen dozda kullanılabilir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

BİXBRI NEOHALER ile ilgili bilgi:

Klinik öncesi çalışmalar *in vitro* ve *in vivo* güvenilirlik farmakolojisi değerlendirmelerini, sıçanlarda ve köpeklerde yürütülen tekrarlı doz inhalasyon toksisitesi çalışmalarını ve sıçanlarda inhalasyon ile yapılan embriyo-fetal gelişim çalışmasını içermektedir.

Köpeklerde kardiyovasküler güvenilirlik farmakolojisi ve tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında her bir monoterapinin ayrı ayrı uygulanması ve BİXBRI NEOHALER uygulaması ile kalp hızında artış görülmüştür. Tek başına her bir bileşen ile karşılaştırıldığında nabız üzerindeki etki BİXBRI NEOHALER ile kalp hızı üzerindeki etki aditif yanıtı işaret etmektedir. Elektrokardiyogram aralıklarında kılcalma; sistolik ve diyastolik kan basıncında azalma da

görülmüştür.

Sıçandaki bir embriyofetal çalışma sırasında BİXBİRİ NEOHALER'in herhangi bir doz düzeyinde embriyo ya da fetüs üzerinde etkisi görülmemiştir. Advers etkinin gözlenmediği düzeyde sistemik maruziyetler, indakaterol ve glikopironyum için insanda belirlenenden sırasıyla 79 ve 126 kat daha yüksek bulunmuştur.

İndakaterol ile ilgili bilgi:

İndakaterolün beta-2 agonistik özelliklerine atfedilebilen kardiyovasküler sistem üzerindeki etkiler köpeklerde taşikardi, aritmi ve miyokart lezyonlarına neden olmuştur. Kemirgenlerde nazal kavite ve larenkste hafif tahriş görülmüştür. Tüm bu bulgular, insanda öngörülenin oldukça üzerindeki maruziyetlerde meydana gelmiştir.

İndakaterol sıçan fertilité çalışmasında genel üreme performansını etkilememiş olmakla birlikte, indakaterol ile tedavi edilen insanlardakinden 14 kat daha fazla maruziyette yürütülen bir peri- ve post-gelişimsel sıçan çalışmasında gebe F₁ yavru sayısında bir azalma gözlenmiştir. İndakaterol ve metabolitleri hızla emziren sıçanların sütüne geçmiştir. İndakaterol sıçanlarda veya tavşanlarda emboriyotoksik veya teratojenik değildir.

Genotoksisite çalışmaları herhangi bir mutajenik ya da klastojenik potansiyel ortaya koymamıştır. Karsinojenisite iki yıllık bir sıçan çalışmasında ve altı aylık transgenik fare çalışmasında değerlendirilmiştir. Sıçanda benign over leiomyomu ve fokal hiperplazi insidanslarındaki artışlar, diğer beta-2 adrenerjik agonistler için bildirilenlerle benzer bulunmuştur. Farede karsinojenisite bulgusuna rastlanmamıştır. Bu çalışmalarda advers etkinin gözlenmediği düzeyde sistemik maruziyetler (EAA), maksimum önerilen terapötik dozda günde bir kez indakaterol ile tedavi edilen insanlardaki değerlerin sırasıyla en az 7 ve 49 katı olmuştur.

Glikopironyum ile ilgili bilgi:

Klinik dışı veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, kardiyojenik potansiyel ile üreme ve gelişim toksisitesine dair geleneksel çalışmalara dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike arz etmemektedir.

Glikopironyum bromürün muskarinik reseptör antagonisti olması ile ilişkilendirilen etkiler köpekte kalp atım hızında hafif ila orta dereceli artışları, sıçanda lens opasitelerini; sıçan ve köpekte glandüler salgılarda azalma ile ilişkili geri dönüşlü değişiklikleri içermektedir. Sıçanda solunum yolunda hafif tahriş ve adaptif değişiklikler görülmüştür. Tüm bu bulgular, insanda öngörülenin oldukça üzerindeki maruziyetlerde meydana gelmiştir.

Glikopironyum, inhale uygulama sonrasında sıçanda ya da tavşanda teratojen etki göstermemiştir. Sıçanda fertilité ve doğum öncesi ve sonrası gelişim etkilenmemiştir. Glikopironyum bromür ve metabolitleri fare, tavşan ve köpekte plasenta bariyerini önemli ölçüde geçmemiştir. Glikopironyum bromür (metabolitleri dahil) emziren sıçanların sütü ile atılmış ve sütte kandakinin 10 katına varan konsantrasyonlara ulaşmıştır.

Genotoksisite çalışmaları glikopironyum bromür için mutajenik veya klastojenik potansiyel ortaya koymamıştır. Transgenik farelerde oral uygulama ve sıçanlarda inhalasyon uygulaması ile yapılan karsinojenisite çalışmaları farelerde insanlar için önerilen maksimum dozdan yaklaşık 53 kat ve sıçanlarda 75 kat daha yüksek sistemik maruziyetlerde (EAA_{0-24saat}) karsinojenisite kanıtı olmadığını ortaya koymuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Magnezyum stearat

Kapsül kabuğu:

Hipromelloz

Saf su

Karragenan

Potasyum klorür

FD&C Sarı 5/ Tartrazin (E102)

Őellak

Susuz etil alkol

İzopropil alkol

Propilen glikol

N-Bütil alkol

Amonyum hidroksit

Potasyum hidroksit

Siyah demir oksit (E 172)

FD&C Mavi 2/ Indigo karmin alüminyum lake (E132)

Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf mr

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Nemden korunmalıdır.

Her inhaler 30 günlük kullanımdan sonra atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alu/Alu blister

30 kapsül + 1 inhaler (NEOHALER)

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

KullanılmamıŐ olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Farmanova Sağlık Hizmetleri Ltd. Őti.

Suryapı & Akel İŞ Merkezi

Rüzgarlıbahçe Mah. Őehit Sinan Eroğlu Cad.

No:6 34805 Kavacık – Beykoz İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2017/933

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 19.12.2017

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

-