

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 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VYZULTA® 0,24 mg/mL göz damlası, çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 mL’de

Etkin madde

Latanoprosten bunod 0,24 mg

Yardımcı maddeler

Benzalkonyum klorür 0,2 mg

Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası çözeltisi
Şeffaf – renksiz ila hafif sarı çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VYZULTA, açık açılı glokom veya oküler hipertansiyonu olan hastalarda göz içi basıncının (GİB) düşürülmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen dozaj, etkilenen göz(ler)in konjonktival kesesine, akşamları günde bir kez bir damladır. VYZULTA’yı günde bir kereden fazla uygulamayınız çünkü prostaglandin analoglarının daha sık uygulanmasının göz içi basıncını düşürme etkisini azaltabileceği gösterilmiştir. Eğer bir doz atlanmışsa, tedavi bir sonraki normal doz ile devam etmelidir.

Uygulama şekli:

Herhangi bir göz damlasında olduğu gibi, olası sistemik absorpsiyonu azaltmak için, medial kantustaki (punktal oklüzyon) lakrimal kesenin bir dakika süresince kompresyonu önerilmektedir.

VYZULTA uygulanmadan önce kontakt lensler çıkarılmalıdır. Kontakt lensler uygulamadan 15 dakika sonra yeniden takılabilir (bkz. Bölüm 4.4). Çözeltinin kontaminasyonunu önlemek için, damlalık ucu gözle, çevresindeki dokularla, parmaklarla veya herhangi bir başka yüzeyle temas etmemelidir. Kontamine çözeltinin kullanılması, ciddi göz hasarına ve ardından görme kaybına yol açabilir.

VYZULTA, göz içi basıncını düşürmek için diğer topikal oftalmik müstahzarlar ile eş zamanlı olarak kullanılacaksa, her müstahzarı en az beş (5) dakika aralıklarla uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

VYZULTA bu özel hasta popülasyonlarında çalışılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Uzun süreli kronik kullanımı takiben artan pigmentasyon ile ilgili potansiyel güvenlik endişeleri nedeniyle 16 yaş ve altındaki pediyatrik hastalarda kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Genel anlamda yaşlılar ve diğer yetişkin hastalar arasında güvenlilik veya etkililik açısından klinik farklılıklar gözlenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

VYZULTA, latanoprosten bunod ve içerdiği diğer yardımcı maddelere hassasiyeti olan hastalarda kontrendikedir.

VYZULTA, gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Pigmentasyon:

VYZULTA, pigmente dokularda değişikliklere neden olabilir. Prostaglandin analogları ile en sık bildirilen değişiklikler iris ve periorbital dokuda (göz kapağı) pigmentasyon artışıdır. Bugüne kadarki deneyimler periorbital cilt rengi değişikliğinin kalıcı olmadığını göstermektedir.

VYZULTA uygulandığı sürece, pigmentasyonun artması beklenir. Pigmentasyon değişimi, melanositlerin sayısındaki artıştan ziyade melanositlerdeki melanin içeriğinin artmasından kaynaklanır. VYZULTA kullanımının kesilmesinden sonra, iris pigmentasyonu olasılıkla kalıcı olurken, hastadaki periorbital doku pigmentasyonu ve kirpik değişikliklerinin çoğunun geri dönüşlü olması muhtemeldir. Tedavi kesildikten sonra renk değişikliği ilerlememektedir, ancak o ana kadar oluşan değişiklikler kalıcı olabilmektedir. Pigmentasyon artışının uzun vadeli etkileri bilinmemektedir.

İristeki renk değişimi aylar veya yıllar içerisinde fark edilmeyebilir. Tipik olarak, göz bebeği etrafındaki kahverengi pigmentasyon eş merkezli olarak irisin çevresine doğru yayılır ve irisin tamamı veya iris parçaları daha kahverengi bir hal alır. İris lekeleri veya çillerinin tedaviden etkilenmediği görülmüştür. VYZULTA dahil olmak üzere prostaglandin analogları alan hastalar, kalıcı değişiklikler de dahil olmak üzere pigmentasyon artışı olasılığından haberdar edilmelidir. VYZULTA ile tedaviye, iris pigmentasyonu gelişen hastalarda devam edilebilir, bu hastalar düzenli olarak muayene edilmelidir. Tek taraflı tedavide kalıcı heterokromi oluşabilir.

Ayrıca, latanoprost içeren ürünlerle elde edilen deneyime göre, bu etki özellikle mavi-kahverengi, gri-kahverengi, yeşil-kahverengi veya sarı-kahverengi gibi karma renkli irisleri olanlarda daha çok görülür. Latanoprost ile yapılan çalışmalarda iris rengindeki değişimin başlangıcı genellikle tedavinin ilk 8 ayı içinde, nadiren de ikinci veya üçüncü yılı içinde görülür; tedavinin dördüncü yılından sonra ise değişim görülmemiştir. İris pigmentasyonunun progresyon hızı zamanla azalır ve beş yıl süreyle stabil kalır. Artan pigmentasyonun etkisi beş yıldan sonraki dönemde değerlendirilmemiştir. Açık etiketli, 5 yıllık bir latanoprost güvenlilik çalışmasında hastaların %33'ünde iris pigmentasyonu gelişmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Olguların çoğunluğunda iristeki renk

değişimi hafif olup, çoğu zaman klinik olarak gözlenmemiştir. Karma renkli irisleri olan hastalardaki insidans %7 ile %85 arasında değişirken, en yüksek insidans sarı-kahverengi irislerde görülmüştür. Hastalardan gözleri homojen olarak mavi olanlarda renk değişikliği gözlenmezken, göz rengi homojen gri, yeşil veya kahverengi olanlarda ise bu değişiklik nadiren görülmüştür.

Latanoprost ile yapılan klinik çalışmalarda ön kamaranın trabeküler ağında ya da başka bir yerinde pigment birikimine rastlanmamıştır. Beş sene süreyle iris pigmentasyonunu değerlendirmek için yapılan klinik çalışmada, iris pigmentasyonundaki artış herhangi bir negatif klinik sekele yol açmamıştır ve iris pigmentasyonu oluşursa kullanmaya devam edilebilir.

Kirpik Değişiklikleri:

Hastalara ayrıca VYZULTA ile tedavi sırasında tedavi edilen gözde kirpik ve vellus kıllarındaki değişim olasılığı hakkında bilgi verilmelidir. Bu değişiklikler, kirpiklerin uzunluk, kalınlık, pigmentasyon, kirpik veya vellus kılı sayısı ve/veya kirpik büyümesinin yönü bakımından gözler arasında bir eşitsizlik ile sonuçlanabilir. Kirpik değişiklikleri genellikle tedavinin kesilmesinden sonra geri dönüşlüdür.

İntraoküler inflamasyon:

VYZULTA, intraoküler inflamasyon öyküsü olan hastalarda (iritis/üveit) dikkatli kullanılmalı ve durumu şiddetlendirebileceğinden, genellikle aktif intraoküler inflamasyonlu hastalarda kullanılmamalıdır.

Maküler ödem:

Prostaglandin analogları ile tedavi sırasında kistoid maküler ödem (diyabetik retinopati ve retinal ven oklüzyonu gibi) dahil olmak üzere maküla ödemi bildirilmiştir. VYZULTA afakik hastalarda, yırtık posterior lens kapsülü veya ön kamara lensleri olan psödo fakik hastalarda veya maküla ödemi için bilinen risk faktörleri olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Bakteriyel ve Viral Keratit:

Topikal oftalmik ürünlerin çoklu dozlu ambalajlarının kullanımıyla ilişkili bakteriyel keratit olguları bildirilmiştir. Bu ürünler çoğu zaman, eş zamanlı bir kornea hastalığı veya oküler epitelyal yüzeyde bir bozulma olan hastalar tarafından yanlışlıkla kontamine edilmektedir.

Latanoprost, herpetik keratit öyküsü olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Aktif herpes simpleks keratiti durumunda ve özellikle prostaglandin analoglarıyla ilişkili olarak tekrarlayan herpetik keratit öyküsü olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır.

Ayrıca, latanoprost içeren ürünlerle ilgili aşağıdaki uyarılar VYZULTA için de dikkate alınmalıdır.

Kronik açılı glokom, açık açılı glokom, psödo fakik açık açılı glokom ve pigmenter glokomu olan hastalarda kullanım:

Latanoprostun kronik açılı glokom, açık açılı glokom, psödo fakik açık açılı glokom ve pigmenter glokomu olan hastalarda kullanımı ile ilgili limitli deneyim vardır. Latanoprostun inflamatuvar ve neovasküler glokomda, inflamatuvar oküler durumlarda veya konjenital glokomda kullanımına ilişkin deneyim mevcut değildir. Latanoprostun gözbebeğine hiç etkisi yoktur veya çok az etkisi vardır ancak kapalı açılı glokomda herhangi bir deneyim mevcut değildir. Bu sebeple, daha fazla bilgi edinilene kadar bu durumlardaki kişilerde latanoprost dikkatle kullanılmalıdır.

Astımı olan hastalarda kullanım:

Latanoprostun astımı olan hastalarda deneyimi sınırlıdır, ancak latanoprost ile pazarlama sonrası deneyimde bazı astım ve/veya dispne alevlenmesi olguları rapor edilmiştir. Bu nedenle, yeterli deneyim edinilinceye kadar astım hastaları dikkatle tedavi edilmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Katarakt ameliyatı sonrası kullanım:

Katarakt ameliyatının peri-operatif döneminde latanoprost kullanımıyla ilgili çalışma verileri sınırlıdır. Bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Kontakt lens ile birlikte kullanım:

VYZULTA benzalkonyum klorür içerdiğinden, kontak lensler VYZULTA uygulamasından önce çıkarılmalıdır. Göz iritasyonuna neden olabilir. Yumuşak kontak lenslerle temasından kaçınınız. Lensler uygulamadan 15 dakika sonra yeniden takılabilir. Yumuşak kontak lenslerin renklerinin bozulmasına neden olduğu bilinmektedir.

Koruyucu madde:

VYZULTA, oftalmik ürünlerde koruyucu madde olarak yaygın kullanılan benzalkonyum klorür içerir.

Mevcut sınırlı veriye göre çocuklardaki advers olay profilinde erişkinlere nazaran farklılık bulunmamaktadır.

Genel olarak, yine de, çocuklarda göz, verilen bir uyarıcıya erişkinlerdeki göze nazaran daha güçlü reaksiyon gösterir.

Benzalkonyum klorürün göz iritasyonuna, kuru göz semptomlarına neden olduğu rapor edilmiştir ve gözyaşı filmini ve korneal yüzeyi etkileyebilmektedir.

Kuru göz hastalarında ve korneanın zayıf olabileceği hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Hastalar uzun dönem kullanımda izlenmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

VYZULTA ile spesifik etkileşim verisi mevcut değildir. Eğer birden fazla topikal oftalmik tıbbi ürün kullanılacaksa uygulamalar arasında en az beş (5) dakika olmasına dikkat edilmelidir.

İki prostaglandin analogunun birlikte oftalmik uygulamasını takiben intraoküler basınçta çelişkili yükselmeler olduğuna dair raporlar mevcuttur. Dolayısıyla, iki veya daha fazla prostaglandinin, prostaglandin analogunun veya prostaglandin türevlerinin birlikte kullanımı önerilmez.

In vitro (laboratuvar ortamında ya da yapay koşullarda yapılan) çalışmalar, timerosal içeren göz damlaları, VYZULTA'da kullanılan koruyucu olan benzalkonyum klorür ile karıştırıldığında çökme meydana geldiğini göstermiştir. Bu tür ilaçlar kullanılıyorsa uygulamalar arasında en az 5 dakika ara ile olmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda VYZULTA kullanımı ve/veya VYZULTA kullanan kadınlarda kontrasepsiyon gerekliliği ile ilgili bilgi mevcut değildir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi:

VYZULTA'nın gebelik ve/veya fetüs/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

VYZULTA gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Risk Özeti

İlaçla ilgili riskler hakkında bilgi sağlayacak, gebelik sırasında VYZULTA kullanımıyla ilgili herhangi bir insan verisi bulunmamaktadır.

Latanoprosten bunod, tavşanlarda düşük, ölü doğum ve fetal zarara neden olmuştur. Latanoprosten bunodun gebe tavşanlarda, intravenöz olarak (IV) klinik dozun $\geq 0,28$ katı maruziyetinin, abortif ve teratojenik olduğu gösterilmiştir. ≥ 20 mcg/kg/gün (klinik dozun 23 katı) dozlar %100 embriyofetal ölüme yol açmıştır. Tavşan fetuslarında görülen yapısal anomaliler arasında büyük damar ve aortik ark damarlarında anomaliler, kubbe şeklinde kafa, sternebral ve vertebral iskelet anomalileri, ekstremitte hiperekstansiyonu ve malrotasyonu, abdominal distansiyon ve ödem yer alır. Latanoprosten bunod, sıçanlara 150 mcg/kg/gün (klinik dozun 87 katı) IV uygulandığında teratojenik olmamıştır [bkz. Veriler].

Endike popülasyon için majör doğum kusurları ve düşüğün arka plan riski bilinmemektedir. Bununla birlikte, ABD'deki genel popülasyonun klinik olarak tanınan gebeliklerde majör doğum kusurlarının arka plan riski, %2 ila 4 ve düşüğün arka plan riski %15 ila %20'dir.

Veriler***Hayvan Verileri***

Organogenez dönemini hedeflemek için, 7 ile 19 arası gestasyon günlerinde intravenöz enjeksiyonla günlük olarak latanoprosten bunod uygulanan gebe tavşanlar üzerinde embriyofetal çalışmalar yapılmıştır. Verilen dozlar 0,24 ila 80 mcg/kg/gün arasında değişmiştir. Düşük $\geq 0,24$ mcg/kg/gün latanoprosten bunod (%100 absorpsiyon varsayılarak vücut yüzey alanı bazında klinik dozun 0,28 katı) dozlarında meydana gelmiştir. Embriyofetal ölüm (rezorpsiyon) latanoprosten bunod tedavi gruplarında artmıştır, $\geq 0,24$ mcg/kg/gün dozlarında erken rezorpsiyonların ve ≥ 6 mcg/kg/gün dozlarında (klinik dozun yaklaşık 7 katı) geç rezorpsiyonların arttığı gösterilmiştir. Herhangi bir tavşan gebeliğinde, 20 mcg/kg/gün (klinik dozun 23 katı) veya daha yüksek dozlarda, hiçbir fetüs canlı kalmamıştır. Latanoprosten bunod, $\geq 0,24$ mcg/kg/gün (klinik dozun 0,28 katı) dozunda yapısal klinik anomaliler ortaya çıkarmıştır. Malformasyonlar arasında sternumun anomalileri, pulmoner trunkus dilatasyonu ile aort koarktasyonu, retroözofageal subklaviyan arterin brakiosefalik arter yokluğu, kubbe şeklinde kafa, ön pati hiperekstansiyonu ve arka bacak malrotasyonu, abdominal distansiyon/ödem ve eksik/kaynaşmış kaudal vertebra yer almaktadır.

Organogenez dönemini hedeflemek için, gestasyonun 7 ile 17. günleri arasında intravenöz enjeksiyonla günlük olarak latanoprosten bunod uygulanan gebe sıçanlar üzerinde embriyofetal çalışmalar yapılmıştır. Verilen dozlar 150 ila 1500 mcg/kg/gün arasında değişmiştir. Maternal toksisite, annenin kilo alımında azalma ile gösterildiği şekilde 1500 mcg/kg/gün (%100 emilim varsayımıyla, vücut yüzey alanı bazında klinik dozun 870 katı) ile oluşmuştur. Embriyofetal ölüm (rezorpsiyon ve fetal ölüm) ve yapısal anomaliler ≥ 300 mcg/kg/gün dozlarında (klinik dozun 174 katı) oluşmuştur. Malformasyonlar arasında sternum anomalisi, kubbe şeklinde kafa, ön pati hiperekstansiyonu ve arka bacak malrotasyonu, vertebral anomaliler ve distal ekstremitte kemiklerinin ossifikasyonu yer almaktadır. Bu çalışmada advers etkinin gözlenmediği seviye (NOAEL) 150 mcg/kg/gün (klinik dozun 87 katı) olarak tespit edilmiştir.

Laktasyon dönemi:

Latanoprosten bunod aktif maddesi ve metabolitleri anne sütüne geçebilir ve bu nedenle, VYZULTA emziren annelerde kullanılmamalıdır ve emzirme durdurulmalıdır.

Risk Özeti

Emzirmenin gelişimsel ve sağlığa yararları, annenin VYZULTA için klinik ihtiyacı ve VYZULTA'nın anne sütüyle beslenen bebek üzerindeki olası advers etkileri dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

VYZULTA ile üreme yeteneği/fertilite çalışması yapılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tüm göz damlaları ile olduğu gibi, hastalar ilaç uygulanan gözde geçici bulanık görme, kızarıklık, ağrı veya kaşınma yaşayabilirler. Uygulama sırasında hastada görme bulanıklığı olursa hasta araç ve makine kullanmadan önce görme fonksiyonu net bir şekilde geri gelene kadar beklenilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti*

İstenmeyen etkilerin çoğunluğu oküler sisteme ilişkindir. Açık etiketli, 5 yıllık latanoprost güvenlilik çalışmasında hastaların %33'ünde iris pigmentasyonu gelişmiştir (bkz bölüm 4.4). Diğer oküler istenmeyen etkiler genellikle geçici olup doz uygulaması sırasında oluşur.

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 (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Seyrek: Herpetik keratit**

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın olmayan: İnsomnia (uykusuzluk)

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Disguzi, baş ağrısı, baş dönmesi**

Göz hastalıkları

Çok yaygın: Iris hiperpigmentasyonu, hafif ila orta derecede konjonktival hiperemi, gözde iritasyon (yanma, kaşınma, batma ve yabancı cisim hissi), göz kirpiği ve ayva tüylerinde değişiklikler (uzunluk, kalınlık, pigmentasyon ve kirpik sayısında artış), gözde ağrı

Yaygın: Çoğu semptomsuz punktat keratit, blefarit, fotofobi, konjonktivit

Yaygın olmayan: Gözde kızarıklık, konjonktival ödem, yabancı cisim hissi, göz kapağında ödem, kuru göz, keratit, görmede bulanıklık, kistoid maküler ödemin dahil olduğu maküler ödem, üveit, gözde anormal his, astenopi (göz yorgunluğu), blefaral pigmentasyon, konjonktival iritasyon, alerjik konjonktivit, göz kapağı eritemi, göz akıntısı, gözde kaşıntı, göz kapağı kenarında kabuklanma, göz kapaklarında kaşıntı, göz kapağında hipopigmentasyon, gözyaşı artışı, meibomianit, gözde rahatsızlık, trikiasis, görme keskinliğinde azalma, geçici görme keskinliğinde azalma

Seyrek: İritis**, korneal ödem**, korneal erozyon*, periorbital ödem*, distikiazis*, iris kisti**, göz kapaklarında lokalize deri reaksiyonları*, göz kapağının palpebral derisinin koyulaşması*, psödopemfigoid oküler konjonktiva**

Çok seyrek: Göz kapağı sulkusunun derinleşmesiyle sonuçlanan periorbital ve göz kapağı değişiklikleri*

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın olmayan: Anjina, palpasyonlar**

Çok seyrek: Stabil olmayan anjina*

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Astım**, dispne, öksürük, sinüs konjesyonu

Seyrek: Astımın alevlenmesi*

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, bulantı, kusma*

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Deri döküntüsü*, saç ve tüy rengi değişiklikleri, saç ve tüy problemleri, hiperhidroz, madarozis, kaşıntı, ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın olmayan: Miyalji**, artralji**

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı**, rahatsızlık, yorgunluk, damlatılan yerde rahatsızlık, damlatılan yerde eritem, damlatılan yerde hipersensitivite, damlatılan yerde iritasyon, damlatılan yerde lakrimasyon, damlatılan yerde reaksiyon, ağrı

Araştırmalar:

Yaygın olmayan: Göz içi basıncında artış, korneal boyanma

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar:

Yaygın olmayan: Kimyasal göz yaralanması

** Bu advers reaksiyonlar direkt olarak latanoprosten bunod içeren VYZULTA ile ilişkili değildir, etkin madde olarak latanoprost içeren ürünün verilerine dayanmaktadır.*

***Bu advers reaksiyonlar direkt olarak latanoprosten bunod içeren VYZULTA ile ilişkili değildir, etkin madde olarak latanoprost içeren ürünün pazarlama sonrası deneyimine dayanmaktadır.*

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

VYZULTA'nın (latanoprosten bunod) oküler uygulama ile ilgili olarak bir doz aşımı değerlendirilmesi yapılmamıştır.

VYZULTA'nın etkin maddesi olan latanoprosten bunod'un yanlılıkla ağızdan alınması ile ilgili bir veri yoktur.

Latanoprost ise aşırı dozda verildiğinde, göz iritasyonu ve konjonktiva hiperemisi dışında göze ait herhangi bir yan etki oluşturmamaktadır. Latanoprostun aşırı dozda alımı söz konusu olduğunda tedavi semptomatik olmalıdır.

Latanoprost'un yanlılıkla ağızdan alınması durumunda, aşağıdaki bilgiler faydalı olabilir:

Bir şişe latanoprost, 125 mikrogram latanoprost içerir. Bunun %90'dan fazlası karaciğerden ilk geçişte metabolize olur. Sağlıklı gönüllülere intravenöz olarak verilen 3 mikrogram/kg latanoprost herhangi bir belirti oluşturmamıştır, ancak 5,5-10 mikrogram/kg'lık dozlar, bulantı, karın ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, sıcak basmaları ve terlemeye neden olmuştur. Maymunlarda, 500 mikrogram/kg'a kadar dozlarda intravenöz latanoprost infüzyonu yapıldığında kardiyovasküler sistem üzerinde önemli etkiler olmamıştır.

Maymunlara intravenöz yolla latanoprost uygulanması geçici bronkokonstriksiyon ile ilişkilendirilmiştir. Orta derecede bronşial astımı olan hastalara latanoprostun klinik kullanım dozunun 7 katı verildiğinde bile, solunum sistemi, kalp atışı veya kan basıncı üzerine belirgin etkisi olmamıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup : Oftalmolojikler-;Antiglokom preparatlar ve miyotikler-,
Prostaglandin analogları
ATC kodu : S01EE06

Etki mekanizması:

VYZULTA'nın, aköz hümanın hem trabeküler ağ hem de uveoskleral yoldan dışarı akışını artırarak göz içi basıncını düşürdüğü düşünülmektedir. İntraoküler basınç, glokom progresyonunda önemli bir değiştirilebilir risk faktörüdür. İntraoküler basıncın azaltılması, glokoma bağlı görme alanı kaybı riskini azaltır.

Latanoprostun bunod'un göz içi basıncını düşürmedeki etkisi, sağlıklı gönüllülerde 24 saatlik bir süre boyunca ölçülmüştür. 24 gönüllü, 14 gün boyunca akşam yaklaşık 20:00'de her bir göze günde 1 kez %0,024'lük 1 damla latanoprostun bunod oftalmik solüsyonu damlatmıştır. 14 günlük (2 hafta) tedavi sonrasında 24 saatlik izleme süresi boyunca tüm ölçülerin zaman noktalarında çalışma popülasyonunda (niyet edilen tedavi [NET] ve protokol başına [PB]) göz içi basıncını düşürmede istatistiksel olarak anlamlı bir azalma (p-değeri <0,001) gözlenmiştir. Yüksek intraoküler basıncı olan gözlerde intraoküler basıncın düşmesi, ilk uygulamadan yaklaşık 1 ila 3 saat sonra başlamakta, maksimum etkiye 11-13 saat sonra ulaşılmaktadır.

VYZULTA'nın göz içi basıncı (GİB) düşürücü etkisi, açık açılı glokomu veya oküler hipertansiyonu olan hastalarda 1 yıla kadar süren çeşitli klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar arasında iki Faz 3 çalışması (LUNAR, Klinik Çalışma No: 769; APOLLO, Klinik Çalışma No: 770) da yer almaktadır (BkzTablo). Açık açılı glokomu veya oküler hipertansiyonu olan ve ortalama başlangıç göz içi basıncı (GİB) değeri 26,7 mmHg olan hastalarda yürütülen 12 aya kadar olan klinik çalışmalarda, VYZULTA %0,024'ün günde bir kez (akşam) uygulanması ile 7-9 mmHg arasında göz içi basıncı (GİB) düşüşü elde edilmiştir. VYZULTA kalıcı/istikrarlı bir göz içi basıncı (GİB) düşürücü etki, tolere edilebilir bir güvenlik profili, birinci basamak ilaç olan latanoprost ile karşılaştırılabilir oküler yan etki profili ve anlamlı sistemik yan etki göstermeyen bir yapıya sahip olduğunu kanıtlamıştır. Çalışma popülasyonuna, açık açılı glokomu (AAG) veya oküler hipertansiyonu (OHT) bulunan erkek ve hamile olmayan kadınlar dahil edilmiştir.

İki adet Faz 3, randomize, çok merkezli, çift kör, non-inferiority (aşağı olmadığını gösteren) tasarımı, kritik önemde (pivotal) klinik çalışma; Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da toplam 91 merkezde yürütülmüştür (APOLLO, Klinik Çalışma No: 769; LUNAR, Klinik Çalışma No: 770). Her iki çalışma da 3 aylık çift kör etkililik fazı, ardından APOLLO için 9 aylık, LUNAR için 3 aylık açık etiketli güvenlik uzatma fazı içermiştir. Her iki çalışma birleştirildiğinde,

başlangıçtaki ortalama (SS) gün boyu göz içi basıncı (GİB) değeri, latanoprosten bunod %0,024 günde bir kez grubunda 26,7 (2,43) mmHg, timolol %0,5 günde iki kez grubunda ise 26,5 (2,35) mmHg'dır. Birincil etkililik sonlanım noktası, 8:00, 12:00 ve 16:00 saatlerinde 2. hafta, 6. hafta ve 3. ayda ölçülen çalışma gözü göz içi basıncı (GİB) değerleri olmuştur. İkincil etkinlik sonlanım noktaları, GİB $\leq$ 18 mmHg olan gönüllülerin oranı ve GİB'de $\geq$ %25 azalma olan gönüllülerin oranını (ilk 3 ayda 9 zaman noktasında) içermektedir. Bir başka ikincil sonlanım noktası, başlangıçtan 3., 6., 9. ve 12. aylara kadar ortalama gündüz GİB'deki değişikliklerdir.

Toplam 840 katılımcı iki çalışmada randomize edilmiştir (latanoprosten bunod, n=569; timolol'den latanoprosten bunod'a geçiş, n=271). Bu katılımcıların 774'ü (latanaprosten bunod, n=523; timolol'den latanoprosten bunoda geçiş, n=251) etkililik fazını, 738'i ise güvenlilik uzatma fazını tamamlamıştır. APOLLO (Klinik Çalışma No: 769) ve LUNAR (Klinik Çalışma No: 770) çalışmalarından elde edilen birleşik sonuçlar, günde bir kez uygulanan latanoprosten bunod %0,024'ün, günde iki kez uygulanan timolol maleat %0,5'e kıyasla tüm değerlendirme zaman noktalarında (tüm zaman noktalarında $p < 0,001$) daha fazla ortalama GİB düşüşü sağladığını göstermiştir (Bkz. Tablo). İlk 3 aylık tedavi dönemindeki 9 değerlendirme zaman noktasının tamamında: latanoprostene bunod %0,024 ile tedavi edilenlerin, timolol %0,5 ile tedavi edilenlere kıyasla, anlamlı ölçüde daha büyük bir oranda (latanoprosten bunod'daki %20,2'ye karşılık timolol'de %11,2 ($p=0,001$)) ortalama GİB $\leq$ 18 mmHg değerine ulaşmıştır. İlave olarak tedavinin ilk 3 ayı boyunca 9 değerlendirme zaman noktasında başlangıç değerine göre GİB'de $\geq$ %25 düşüş elde edilen hasta oranı: latanoprosten bunod'daki %32,9'a karşılık timolol'de %19,0 ($p=0,001$). Ayrıca, timolol'den latanoprosten bunod'a geçiş yapan hastalar 1,1–1,2 mmHg ilave göz içi basıncı (GİB) düşüşü yaşamıştır (tüm zaman noktalarında $p \leq 0,009$, 3. ay ile karşılaştırıldığında). Tedavinin etkililiği 12 aya kadar korunmuştur.

Tablo: Çalışma 769 ve Çalışma 770'in NET Popülasyonlarında ve Çalışma 769&770'in SGİT Yöntemi Kullanılarak Birleştirilmiş (pooled) NET Popülasyonlarında, Ziyaret ve Zaman Noktalarına Göre Ortalama GİB Karşılaştırmasına ilişkin ANCOVA Sonuçları

2. Hafta, Çalışma 769				2. Hafta, Çalışma 770			2. Hafta 769 ve 770 Çalışma Havuzu		
	8:00	12:00	16:00	8:00	12:00	16:00	8:00	12:00	16:00
LBN Göz Damlası Çözeltisi %0,024									
N	282	282	281	275	270	270	558	553	552
Ortalama (mmHg) ^a Timolol Maleate %0,5	18.61	18.00	18.09	19.17	18.46	18.10	18.90	18.22	18.09
N	133	131	131	134	134	134	268	266	266
Ortalama (mmHg) ^a Tedavi Farkı ^b	19.84	19.37	19.20	19.61	19.22	18.79	19.72	19.30	18.99
Ayarlanmış Ortalama ^c	-1.22	-1.37	-1.11	-0.44	-0.76	-0.69	-0.82	-1.08	-0.90
Üst %95 GA ^{c,d}	-0.54	-0.69	-0.46	0.26	-0.11	-0.09	-0.33	-0.61	-0.46
Düşük %95 GA ^d	-1.91	-2.05	-1.76	-1.13	-1.42	-1.29	-1.31	-1.55	-1.34
p-değeri ^c	<0.001	<0.001	<0.001	0.216	0.022	0.025	<0.001	< 0.001	< 0.001
6. Hafta, Çalışma 769				6. Hafta, Çalışma 770			6. Hafta, 769 ve 770 Çalışma Havuzu		
	8:00	12:00	16:00	8:00	12:00	16:00	8:00	12:00	16:00
LBN Göz Damlası Çözeltisi %0,024									
N	283	283	284	277	271	271	561	555	556
Ortalama	18.59	17.84	17.82	18.67	18.02	17.87	18.63	17.92	17.84

(mmHg) ^a Timolol Maleat %0,5									
N	133	131	131	135	135	135	269	267	267
Ortalama (mmHg) ^a Tedavi Farkı ^b	19.63	19.09	19.09	19.59	18.86	18.85	19.6	18.98	18.97
Ayarlanmış Ortalama ^c	-1.04	-1.25	-1.27	-0.92	-0.84	-0.98	-0.98	-1.05	-1.12
Üst %95 GA ^{c,d}	-0.38	-0.62	-0.58	-0.28	-0.23	-0.35	-0.52	-0.62	-0.66
Düşük %95 GA ^{c,d}	-1.7	-1.88	-1.96	-1.56	-1.45	-1.61	-1.44	-1.49	-1.59
p-değeri ^c	0.002	< 0.001	<0.001	0.005	0.007	0.003	<0.001	< 0.001	< 0.001
	3. Ay, Çalışma 769			3. Ay, Çalışma 770			3. Ay, 769 ve 770 Çalışma Havuzu		
	8:00	12:00	16:00	8:00	12:00	16:00	8:00	12:00	16:00
LBN Göz Damlası Çözeltisi %0,024									
N	283	283	284	277	271	271	561	555	556
Ortalama (mmHg) ^a Timolol Maleat %0,5	18.71	17.88	17.83	18.68	17.92	17.72	18.69	17.90	17.77
N	133	131	131	135	135	135	269	267	267
Ortalama (mmHg) ^a Tedavi Farkı	19.73	19.15	19.15	19.56	19.21	19.06	19.64	19.18	19.1
Ayarlanmış Ortalama ^c	-1.03	-1.27	-1.32	-0.88	-1.29	-1.34	-0.96	-1.29	-1.32
Üst %95 GA ^{c,d}	-0.37	-0.61	-0.64	-0.25	-0.67	-0.72	-0.5	-0.84	-0.87
%95 düşük GA ^d	-1.68	-1.92	-2.01	-1.51	-1.91	-1.95	-1.41	-1.74	-1.78
p-değeri ^c	0.002	< 0.001	<0.001	0.006	<0.001	< 0.001	<0.001	< 0.001	< 0.001

Kısaltmalar: ANCOVA = kovaryans analizi; GA = güven aralığı; GİB = göz içi basıncı; NET = niyet edilen tedavi; LBN = latanoprosten bunod; SGİT = son gözlemin ileriye taşınması; GS = gönüllü sayısı.

Not: Faz 3 Çalışma 769, Çalışma 770 ve Çalışma havuzu 769 ve 770'i kapsamaktadır.

- Ortalama, ANCOVA altında zaman eşleşmeli genel ortalama başlangıç noktasına karşılık gelen zaman noktası ve ziyaret için GİB'in LS (en küçük kareler) ortalamasıdır.
- Tedavi farkı = LBN göz damlası çözeltisi %0,024 eksi timolol maleat %0,5.
- Düzeltilmiş ortalama, %95 GA ve p-değerleri; çalışma (769 veya 770) ve tedavinin sabit etki değişkenleri olarak yer aldığı ve zaman eşleşmeli başlangıç ortalama GİB'in kovaryant olarak dahil edildiği ANCOVA modelinden elde edilmiştir.
- Her ziyaretin tüm zaman noktalarında GA'nın üst sınırının < 1,5 mmHg olması ve etkinlik aşamasındaki 9 zaman noktasından en az 5'inde < 1,00 mmHg olması durumunda, non-inferiorite iddia edilebilir. Birleştirilmiş analizde non-inferiorite belirlenmişse, etkililik fazındaki her bir ziyaretin tüm zaman noktalarında %95 GA'nın üst sınırının < 0 mmHg olması halinde, her bir zaman noktası için üstünlük iddia edilebilir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Latanoprosten bunod ve metabolitleri latanoprost asidi ve butandiol mononitratın sistemik maruziyeti, 28 gün boyunca günde bir kez VYZULTA %0,024 (her iki göze birer damla) ile topikal oküler uygulamadan sonra 22 sağlıklı denekle yapılan bir çalışmada değerlendirilmiştir. 1. gün ve 28. günlerde latanoprosten bunodun (miktar tayin alt limiti, 10,0 pg/mL) veya butandiol

mononitratin (miktar tayin alt limiti, 200 pg/mL) ölçülebilir hiçbir plazma konsantrasyonu bulunmamıştır. Latanoprost asidin (miktar tayin alt limiti, 30 pg/mL) ortalama maksimal plazma konsantrasyonları (Cmaks), 1. gün ve 28. günde sırasıyla 59,1 pg/mL ve 51,1 pg/mL olmuştur. Latanoprost asidi için maksimum plazma konsantrasyonunun (Tmaks) ortalama süresi, hem 1. gün hem de 28. günde, uygulamadan yaklaşık 5 dakika sonra olmuştur.

Dağılım:

İnsanlarda oküler dağılım çalışması yapılmamıştır. Maymunlarda,[3H]latanoprostun 4.8 mcg/göz dozunda oküler topikal uygulamasını takiben, radyoaktivite konsantrasyonları incelenen oküler dokularda 1. saatte zirveye ulaşmıştır. Maksimum radyoaktivite konsantrasyonları kornea, konjonktiva, anterior sklera, iris, ön kamara ve siliyer ölçülmüştür. Siliyer cisimde ölçülen radyoaktivite en fazla, hedef doku olan sirküler, radyal ve longitudinal kaslarda konsantre olmuştur, siliyer cisim stromasında ise çok düşük düzeylerde saptanmıştır. Latanoprost asidin bu dokulardaki eliminasyon yarı ömrü 3-4 saat olarak hesaplanmıştır ve bu süre latanoprostun bunodun oküler topikal uygulamasını takiben latanoprost asidin eliminasyonuna benzerdir.

Butandiol mononitratin dağılımı ile ilgili spesifik çalışmalar, metabolik açıdan molekülün ileri derecede instabil olması ve literatürde çok iyi tarif edilmiş olduğu gibi endojen olarak hızla nitrik oksit ve 1,4 butandiole dönüşmesi ve latanoprostun bunodun topikal oküler uygulamasını takiben hayvanlarda ve insanlardaki ihmal edilebilir sistemik maruziyet nedeniyle yapılmamıştır. Literatürdeki raporlar butandiol mononitratin iki temel metaboliti olan 1,4 butandiol and nitrik oksitin doku dağılımlarını tarif etmektedir. Oral gavaj ile verilen 1,4 butandiolün farelerdeki doku dağılımı çalışmaları uygulamadan 72 saat sonra, radyoaktif işaretli 1,4 butandiolün sadece %2,28'inin vücutta kaldığını, büyük çoğunluğunun (%94) ¹⁴CO₂ olarak vücuttan atıldığını göstermiştir. Geride kalan kısmın (%3,72) en fazla ciltte, karaciğerde ve kasta mevcut olduğu bildirilmiştir.

Nitrik oksitin metabolik instabilitesi ve reaktivitesine bağlı olarak oküler uygulamayı takiben sistemik dolaşıma anlamlı düzeylerde katılma ihtimalinin çok düşük olması nedeniyle, doku dağılımı çalışılmamıştır. Literatürde kana ulaşabilen ekzojen nitrik oksitin hızla metabolize olduğu (0.05-1.8 milisaniye) gösterilmiştir.

Biyotransformasyon:

Topikal oküler uygulamadan sonra, latanoprostun bunod göz içinde hızla latanoprost asidi (aktif kısım), bir F2α prostaglandin analogu ve butandiol mononitrata metabolize olur. Latanoprost asidi sistemik dolaşıma ulaştıktan sonra öncelikle karaciğer tarafından 1,2-dinor ve 1,2,3,4-tetranor metabolitlerine, yağ asiti β-oksidasyonu yoluyla metabolize edilir. Butandiol mononitrat (BDMN) ise hızla nitrik okside (NO) ve 1,4 butandiole dönüşür. Butandiol mononitrat metabolizması oküler dokularda değerlendirilmemiş olsa da, yapılan çalışmalar latanoprostun bunodun oküler topikal uygulamasını takiben nitrik oksitin hücre içi mesajcısı olan siklik GMP'nin aköz humör ve iris/siliyer cisimde yükseldiğini göstermiştir. Bu bulgu, topikal uygulamayı takiben butandiol monohidratın metabolize olduğunun ve nitrik oksitin gözdeki hedef dokuda mevcut olduğunun dolaylı kanıtıdır.

1,4-butandiolün karaciğer sitozolünde glutatyon-S-transferazlar tarafından katalize edildiği gösterilmiştir. Bunu izleyen metabolik basamak 1,4-butandiolün trikarboksilik asit (TCA) döngüsü içerisine giren süksinat aside ve karbondioksite oksidasyonudur. Latanoprostun bunod ile yapılan klinik topikal uygulama çalışmalarında, butandiol mononitrat hassas biyoanalitik bir yöntemle ölçüldüğünde dahi plazmada saptanmamıştır.

Butandiol mononitrat, 1,4-butandiol ve nitrik okside metabolize edilir. Metabolit 1,4-butandiol, süksinik aside yükseltgenir ve trikarboksilik asit (TCA) döngüsüne girer.

Eliminasyon:

İnsan plazmasından latanoprost asidinin eliminasyonu hızlıdır. İnsanlarda VYZULTA'nın oküler uygulamasını takiben 15 dakika sonra latanoprost asidi plazma konsantrasyonu gönüllülerin çoğunda miktar tayin alt limitinin (30 pg/mL) altına düşmüştür. Butandiol mononitrata spesifik eliminasyon çalışmaları yapılmamıştır, ancak molekülün iki ana metaboliti olan nitrik oksit ve 1,4-butandiol sırasıyla inhalasyon ve oral uygulamayı takiben çalışılmıştır. İnsanlarda 20,40 ve 80 ppm nitrik oksit inhalasyonunu takiben, nitrik oksitin nitrat formunda 20 mL/dak'lık bir klerens ile böbreklerden atıldığı gösterilmiştir. Diğer metabolit 1.4-butandiolün süksinik aside metabolize olduğu ve TCA siklusuna girerek, karbondioksit formunda akciğerlerden hava ile dışarı atıldığı gösterilmiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum hakkında veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Latanoprosten bunod, bakterilerde mutajenik değildir ve *in vivo* sıçan kemik iliği mikronükleus testinde mikronükleus oluşumunu indüklememiştir. Metabolik aktivasyon yokluğunda insan lenfositleri ile *in vitro* kromozomal aberasyonlar gözlenmiştir.

Latanoprosten bunod, karsinojenik aktivite açısından uzun süreli hayvan çalışmalarında test edilmemiştir. Latanoprost asidi, latanoprosten bunodun ana metabolitidir. Yaşam boyu kemirgen biyoanalizlerinde, latanoprost ile oral dozlama sonucu sıçanların ve farelerin latanoprost asidine maruz kalması karsinojen etki göstermemiştir.

Fertilite ve erken embriyonik gelişim çalışmaları latanoprosten bunod üzerinde yapılmamıştır. Kombine doğurganlık, erken embriyonik gelişim ve embriyo-fetal gelişim çalışmaları, 5 ila 250 mcg/kg/gün (IV) doz aralığında latanoprost ve 5,2 ila 34,7 mg/kg/gün doz aralığında oral olarak naprokssinod uygulanan sıçanlarda gerçekleştirilmiştir. Latanoprost için NOAEL 35 mcg/kg/gün olarak kabul edilmiştir. 250 mcg/kg/gün dozunda latanoprost, bu gruptaki erkek sıçanların çoğunun ölümüne neden olan maksimum tolere edilebilir dozu aşmıştır. Bu çalışmada naprokssinod için NOAEL, test edilen en yüksek doz olan 34,7 mg/kg/gün olmuştur.

Latanoprosten bunod ile fertilite çalışması yapılmamıştır. Fertiliteyi etkileme potansiyeli, hem latanoprosten bunod hem de latanoprostun ortak bir metaboliti olan latanoprost asidine maruz kalma ile kısmen karakterize edilebilir. Hayvan çalışmalarında, latanoprost asidin erkek veya kadın doğurganlığı üzerinde herhangi bir etkiye sahip olduğu görülmemiştir.

9 aylık bir toksikoloji çalışmasında, latanoprosten bunodun topikal oküler dozları bir cynomolgus maymunun gözüne uygulanmıştır: kontrol (yalnızca taşıyıcı), bir damla %0,024 günde iki defa, bir damla %0,04 günde iki defa ve iki damla %0,04 günde iki defa. Sistemik maruziyetler, vücut yüzey alanı bazında (%100 absorpsiyon varsayılarak) sırasıyla klinik dozun 4,2 kat, 7,9 kat ve 13,5 katına eşdeğerdir. 9 ay sonra akciğerin mikroskopik değerlendirilmesinde, %0,04 doz alan erkek grupta plevral/subplevral kronik fibrozis/inflamasyonu gözlemlenmiş olup, insidans ve şiddetin kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür. %0,024 dozunda akciğer toksisitesi gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzalkonyum klorür
Polisorbat 80

Edetat disodyum dihidrat
Sodyum sitrat dihidrat
Susuz sitrik asit
Gliserin
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizlik yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

Şişe ilk açıldıktan sonra 2°C ile 25°C arasında saklanması şartıyla 8 hafta içinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

2-8°C arasında buzdolabında dik olarak saklayınız. Işıktan koruyunuz. Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

VYZULTA 5 mL steril oftalmik çözelti olarak; 7,5 mL'lik, şeffaf düşük dansiteli polietilen (LDPE) şişede kontrollü damlalıklı, turkuaz renkli polipropilen kapakla sunulmaktadır. Emniyet belirteci, kapak ve şişe boynu çevresine yerleştirilen bant ile sağlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bausch & Lomb Sağlık ve Optik Ürünleri Ticaret A.Ş
Metrocity İş Merkezi Büyükdere Cad. Kırgülü Sok.No:4 K:3
Esentepe-Şişli/İstanbul
Tel: 0212- 371 8200

8. RUHSAT NUMARASI

2021/570

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 28.12.2021
Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ