

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MESTİNON® 60 mg Draje

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir draje 60 mg piridostigmin bromür içerir.

Yardımcı maddeler:

Sükroz (167.778 mg)

Yardımcı maddeler tüm listesi için bakınız bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Draje

Yuvarlak, bikonveks, turuncu-beyaz veya açık turuncu draje

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Miyastenia gravis,
- Paralitik ileus, atonik konstipasyon
- Post operatif üriner retansiyon

4.2 Pozoloji ve kullanım şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi

Miyastenia gravis

Dozaj ve doz sıklığı, hastalığın şiddetine ve hastanın tedaviye cevabına bağlıdır. Gün boyunca belli aralıklarla verilen 30-180 mg'lık çoklu doz kullanılır. Toplam günlük doz, 120 – 1200 mg aralığındadır, ancak bazı hastalarda doz titrasyonu ile daha yüksek dozlar gerekebilir.

Paralitik ileus, atonik konstipasyon

Erişkinlerde genel doz günde 60-240 mg arasındadır.

Post-operatif üriner retansiyon

Erişkinlerde genel doz günde 60-240 mg arasındadır.

Uygulama şekli

Oral kullanım içindir. Bir miktar (yarım bardak / bir bardak) su ile birlikte alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Miyastenia gravis

6-12 yaş arası çocuklarda başlangıç dozu 60 mg'dır. Maksimum düzelme sağlanıncaya kadar bu doz, günde 15-30 mg'lık artışlarla kademeli olarak yükseltilmelidir. Toplam günlük gereksinim genellikle 60 – 360 mg aralığındadır.

Paralitik ileus, atonik konstipasyon ve post operatif üriner retansiyon

Çocuklarda genel dozaj günde 15-60 mg'dır. Doz sıklığı hastanın ihtiyacına göre değişebilir. Ancak ürün draje formunda olduğundan 60 mg'ın altındaki dozlar uygulanabilir değildir.

6 yaşından küçük çocuklarda MESTİNON Draje kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda özel bir dozaj önerisi yoktur.

Böbrek yetmezliği

Piridostigmin başlıca böbreklerden değişmemiş şekilde atılmaktadır. Dolayısıyla böbrek yetmezliği olan hastalarda daha düşük dozlar gerekebilir ve tedavi elde edilen etkiye göre titrasyonla sağlanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel bir dozaj önerisi yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

MESTİNON aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin madde, bromürler veya MESTİNON'un içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalar
- Gastrointestinal veya üriner sistemde mekanik tıkanıklığı olan hastalar

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bronşial astım gibi obstrüktif solunum hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan hastalara MESTİNON uygularken çok dikkatli olunmalıdır.

Aşağıdaki durumlara sahip hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

- Bradikardi ve atrioventriküler blok (AV blok) gibi aritmili hastalar (yaşlı hastalar genç hastalara göre daha duyarlı olabilir)
- Miyokart enfarktüsü, dekompanse kalp yetmezliği
- Hipotansiyon
- Vagotoni
- Peptik ülser
- Gastrointestinal ameliyat geçirmiş hastalar
- Epilepsi
- Parkinson hastalığı
- Hipertiroidizm
- Böbrek fonksiyon bozuklukları

Bu hastalıklarla, tedavinin faydaları karşısında artan risk dikkatle değerlendirilmelidir.

Çok yüksek dozları, nikotinerjik etkiye zarar vermeksizin spesifik olarak muskarinik etkiyi gidermek amacıyla, atropin veya diğer antikolinerjik ilaçların uygulamasını gerektirebilir.

Tüm hastalarda aşırı doz piridostigmin bromür nedeniyle kolinerjik kriz olasılığı daima akılda bulundurulmalı ve bunun hastalığın şiddetinin artmasına bağlı miyastenik krizden ayrıştırılması gerekir. Her iki tip kriz artmış kas zayıflığı ile ortaya çıkar, ancak miyastenik krizde daha yoğun antikolinesteraz tedavisi gerekirken, kolinerjik krizde ise tam tersine bu tedavinin derhal kesilmesi gerekir ve solunum yardımı gibi uygun destekleyici önlemler alınmalıdır.

Timüs bezinin alınması (timektomi) için yapılan ameliyattan sonra, dozun azaltılması gerekebilir.

Etkin madde temel olarak değişmeden böbrek yoluyla atılır ve bu nedenle böbrek yetmezliği durumunda dikkatle kullanılmalıdır. Böbrek hastalığı olan hastalar için daha düşük dozlar gerekli olabilir (bkz Bölüm 4.2).

Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz izomaltaz yetmezliği olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İmmünosupresan ilaçlar:

İmmünosupresan ilaçlar ve kortikosteroidler ile eş zamanlı tedavi piridostigmin bromürün etkisini güçlendirebilir. Kortikosteroidlerin uygulanması başlangıçta miyastenia gravis belirtilerini artırabilir.

Timektomi:

Timektomi, kullanılması gereken dozun azalmasına neden olabilir.

Metilselüloz:

Metilselüloz ve yardımcı madde olarak metilselüloz içeren ilaçlar piridostigmin bromürün emilimini tamamen engelleyebilirler, eşzamanlı kullanımından kaçınmak gerekmektedir.

Antikolinerjikler

Atropin ve skopolamin piridostigmin bromürün muskarinik etkisini antagonize ederler. Gastrointestinal motiliteyi yavaşlatarak piridostigmin bromürün emilimini engelleyebilirler.

Kas gevşeticiler:

Piridostigmin, kürar cinsinden non-depolarizan kas gevşeticilerin (örn. pankuronyum, vekuronyum) etkisini antagonize eder. Piridostigmin, depolarizan kas gevşeticilerin (örn. süksametoniyum) etkisini uzatabilir.

Diğer ilaçlar:

- Aminoglikozit grubu antibiyotikler (streptomisin, kanamisin, neomisin v.b.), MESTİNON'un etkilerini azaltmaktadırlar. Lokal ve bazı genel anestezipler, antiaritmik ajanlar ve nöromusküler ileti üzerine etki yapan diğer ilaçlar piridostigmin ile etkileşebilirler.
- MESTİNON ile eş zamanlı olarak yüzeysel olarak kullanılan bazı böcek kovucuların içeriğinde bulunan N,N-diethyl-m-toluamid (DEET)'in dışarıdan uygulanmasından kaçınmak gerekmektedir, piridostigmin bromür DEET toksisitesini artırabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımını yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

MESTİNON'un gebelik sırasında uygulanması üzerine yeterli veri bulunmamaktadır. Piridostigmin ile hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen testlerde, piridostigmin oral uygulamanın ardından teratojenik etkiler göstermemiştir. Ancak, maternal toksik dozlarda fetotoksisite ve yavru üzerine etkiler gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

MESTİNON gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Piridostigmin bromür plasenta bariyerini geçmektedir. Hastalığın şiddeti gebe kadınlarda önemli farklılıklar gösterebileceğinden, aşırı doz nedeniyle oluşabilecek kolinerjik bir krizden kaçınmak için özel dikkat gösterilmelidir. Bu nedenle, MESTİNON'un gebelik sırasında kullanılmasına ancak kesinlikle gerekli ise izin verilir. Yenidoğan, olası etkiler açısından izlenmelidir.

Gebelikte kolinesteraz inhibitörlerinin İ.V. uygulanması erken kontraksiyonlara neden olabilir. Erken kontraksiyon riski, gebeliğin sonlarına doğru kullanımda en yüksek seviyededir. Oral kullanımı ile erken kontraksiyon riski olup olmadığı bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Yenidoğan bebek/çocuk emziren, tedavi gören kadınların plazmasında piridostigmin az miktarda bulunmuştur. İncelenen çok sınırlı sayıda vakaya dayanarak, emzirilen bebeklerde / çocuklarda etkiler gözlenmemiştir. Eğer tedavi gerekiyorsa, olası etkiler için çocuk gözlenmeli veya süttten kesilmelidir.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da MESTİNON tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına karar verilmelidir.

Üreme yeteneği (fertilite)

Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar erkek veya kadın fertilitesi üzerinde etki göstermemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Miyastenia gravis'in yetersiz tedavisi veya piridostigmin bromürün miyozis ve akomodasyon bozukluğuna neden olmasına bağlı olarak, MESTİNON görme keskinliğini ve sonuç olarak araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilir.

MESTİNON tedavisinde araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Tüm kolinerjik ilaçlarda olduğu gibi MESTİNON da otonom sinir sistemi üzerine kendine özgü istenmeyen fonksiyonel etki gösterebilir.

Muskarinik benzeri advers etkiler, bulantı, kusma, diyare, abdominal kramplar, barsak motilitesi ve bronş sekresyonunda artma, tükürük artışı, bradikardi ve miyozis şeklinde ortaya çıkabilir.

Başlıca nikotinik etkiler, kas spazmları, kaslarda istemsiz küçük kasılmalar ve kas güçsüzlüğü tarzındadır.

Sistem organ sınıfları içerisinde advers reaksiyonlar için aşağıdaki terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: İlaç aşırı duyarlılığı

Psikiyatrik hastalıklar

Organik beyin değişikliklerinin varlığında, piridostigmin bromür ile tedavide psikoza kadar ilerleyen psikopatolojik belirtiler açığa çıkabilir ve mevcut belirtiler şiddetlenebilir.

Sinir Sistemi Hastalıkları

Bilinmiyor: Senkop

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Miyozis, lakrimasyon artışı, akomodasyon bozuklukları (ör. görme bulanıklığı)

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Aritmi (bradikardi, taşikardi, AV blok dahil), Prinzmetal anjina

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Yüz ve boyunda kızarma, hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bronşiyal obstrüksiyon ile kombine artmış bronşiyal sekresyon; astım hastaları solunum sorunları yaşayabilir

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bulantı, kusma, diyare, gastrointestinal motilite, hipersalivasyon, abdominal belirtiler (örn. kırıklık, ağrı, kramp)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Seyrek: Deri döküntüsü (genelde ilaç kesildikten sonra azalır. Bromür içeren ilaçlar kullanılmamalıdır).

Bilinmiyor: Hiperhidroz, ürtiker

Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas zayıflığının artması, fasikülasyon (kas seğirmesi), tremor, kas krampları veya hipotoni

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Acil idrar yapma isteęi

Yan etkiler genellikle doz ile ilişkilidir.

MESTİNON (çoğunlukla piridostigmin bromür 150-200 mg/gün'ü aşan oral dozlarla birlikte) ile tedavi küründe, özellikle aşağıdaki yan etkiler açığa çıkabilir: terleme atakları, tükürük salgılama, gözyaşı salgılama, bronşiyal salgıların artması, mide bulantısı, kusma, diyare, mide krampları (mide bağırsak aktivitesinin artması nedeni), idrara çıkma isteğinin artması, kaslarda titreme, kas krampları, kaslarda zayıflık veya akomodasyon bozuklukları

(bkz. bölüm 4.9). Yüksek dozlarda (oral yoldan 500-600 mg/gün piridostigmin bromür), kullanıldıktan sonra, bradikardi ile birlikte advers kardiyovasküler reaksiyonlar ve hipotansiyon gerçekleşebilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan hastalar ayrıca bronşiyal salgıların artmasına ek olarak pulmoner obstrüksiyon yaşayabilir. Astımlı hastalar solunumsal semptomlar gösterebilir.

Listelenen yan etkiler aşırı doz veya kolinerjik kriz belirtileri de olabilir. Bu nedenle, yan etkilerin nedeni belirlenmelidir (bkz. Bölüm 4.9).

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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

MESTİNON doz aşımı yoğun bakımda izlenmeyi gerekli kılan kolinerjik krize yol açabilir. Böyle bir durum belirlenmezse, hayatı tehdit eden solunum kası felci riski vardır.

Olası kolinerjik kriz semptomları

Muskarinik etkiler

Hipersalivasyon, lakrimasyon, rinore, hafif ila yoğun terleme, bronşiyal salgıların artması, bronkospazm, cilt kızarıklığı, miyozis ve akomodasyon bozuklukları, baş dönmesi, mide bulantısı, kusma, artan peristaltizm ve diyare, istemsiz idrara çıkma ve karın ağrısı ile birlikte tuvalete çıkma, kalbin durma noktasına kadar aşırı düzeyde bradikardi, kan basıncında düşüş ile dolaşım yetmezliği, periyodik sinüs taşikardisi, pulmoner ödem.

Nikotinerjik etkiler

Ara sıra gerçekleşen kas krampları, fasikülasyonlar, adinami, özellikle şiddetli olgularda apne ve serebral anoksiye yol açabilecek genel halsizlik ile felç.

Huzursuzluk, zihin bulanıklığı, geveleyerek konuşma, sinirlilik, irritabilite ve görsel halüsinasyonlar dahil merkezi sinir sistemi ile ilişkili belirtiler gözlenebilir.

Konvülsiyonlar ve koma gerçekleşebilir

Kolinerjik krizin tedavisi

- Asetilkolinesteraz inhibitörleri hemen bırakılmalıdır. 3 - 4 gün ilaç içilmemelidir.
- Önemli ölçüde solunum depresyonu olması durumunda suni solunum
- Yavaş intravenöz atropin (1 ila 2 mg atropin sülfat) (gerekirse 5 ila 30 dakikada bir) uygulaması ve klinik faktörlere göre (özellikle kalp atım hızı) doz azaltılır.
- Plazma tedavisi uygulanmaz
- Şiddetli konjesyon olması durumunda: yoğun pulmoner temizlik, i.v. sıvı, sekretolitikler, gerekiyorsa bronkolitikler.

- Asetilkolinesteraz inhibitörü tedavisine dikkatle dönüş, örn. 4 ila 6 saatte bir parenteral olarak uygulanan 0.5 mg piridostigmin veya oral yoldan 4 x 20 mg piridostigmin bromür

Akomodasyon bozukluğu olması durumunda tedavi
Midriatikler, örn. tropikamid (basıncı izleyin!).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sinir Sistemi/Diğer Sinir Sistemi İlaçları/Parasempatomimetikler /Antikolinesterazlar.

ATC Kodu: N07AA02

Piridostigmin asetilkolini metabolize ve inaktive eden bir enzim olan asetilkolinesterazın reversibl bir inhibitörüdür. Böylelikle, iskelet kaslarının sinir-kas kavşağında asetilkolin konsantrasyonunu artırır. Piridostigmin kan-beyin bariyerini aşmaz ve neostigminden daha uzun süren bir etkiye sahiptir. Etkinin başlangıcı neostigmin ile gerçekleşen durumdan biraz daha yavaştır, genellikle 30 ila 60 dakika sonrasında gerçekleşir. Neostigmine kıyasla muskarinik bileşenler ve ilişkili advers reaksiyon riski piridostigminde daha az belirgindir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim

Piridostigmin bromür, yaklaşık %22-25 oranında zayıf bir şekilde emilir. Emilim hızı ve miktarı bireyler arasında geniş farklılıklar gösterir.

Maksimum plazma konsantrasyonları 1 ila 2 saatte ortaya çıkar. Oral uygulamadan sonra, gıda alımına bağlı olarak, etkin madde pik seviyesine 1.7 – 3.2 saatlerde erişilir.

Piridostigmin bromürün oral uygulamasından sonra ölçülen biyoyararlanımı, %3-4 ile %18.9 arasındadır (120 mg oral uygulama sonrası: $C_{maks} = 40-60$ mikrogram/l; $t_{maks}=3-4$ saat; 180-1440 mg ile $C_{maks} = 180$ mikrogram/l; $t_{maks}=1.5$ saat; 120-370 mg ile $C_{maks} = 20 - 100$ mikrogram/l; $t_{maks}=1.5-6$ saat). Bu düşük ve oldukça değişken biyoyararlanımı düşük absorpsiyon oranlarına atfedilmektedir. Miyastenia gravis hastalarında, biyoyararlanım %3.3 düzeyine kadar azalabilir.

Dağılım

Piridostigmin plazma proteinlerine bağlanmaz. İntravenöz uygulamadan sonra görünür dağılım hacmi sağlıklı gönüllülerde 1.03 l/kg ila 1.43 l/kg, miyastenia hastalarında 1.76 l/kg ve cerrahi için 0.53 l/kg ila 1.1 l/kg düzeylerindedir.

Anne sütündeki piridostigmin konsantrasyonunun maternal plazmaya kıyasla %36-113 düzeyinde olduğu bulunmuştur, bu durum emzirilen bebek için çok düşük bir dozu temsil eder (anne tarafından alınan dozun vücut ağırlığı kilogramı başına yaklaşık %0.1'i).

Biyotransformasyon

Piridostigmin sadece düşük ölçüde metabolize edilir. Plazma kolinesterazları tarafından hidrolize edilir. Piridostigminin ana metaboliti hidroliz ürünü 3-hidroksi-N-metil piridiniumdur.

Eliminasyon

Plazma klirensi sağlıklı gönüllülerde 0.65 l/s/kg düzeyinde oldukça hızlı gerçekleşir, miyastenia hastalarında 0.29 ila 1.0 l/s/kg ve cerrahi girişim sonrasında hastalarda 0.52 ila 0.98 l/s/kg'dır.

İntravenöz yoldan uygulanan piridostigmin ana bileşen (%75-90) olarak ve yaklaşık 4:1 oranında inaktif metabolitler olarak böbrek tarafından atılır. Oral dozların toplam %5-15'i doza bağlı olarak ana bileşen halinde böbrekler tarafından atılır, bu durum düşük düzeyde oral piridostigmin emilimi belirtir.

İntravenöz uygulamadan sonra, görünür terminal eliminasyon yarı ömrü sırasıyla sağlıklı gönüllülerde 1.51-1.74 saat, miyastenik hastalarda 1.05 saat ve cerrahi hastalarda 0.38-1.86 saattir.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

Düşük emilim oranları nedeniyle biyoyararlanımı düşük ve değişkendir. Dolayısıyla farmakokinetiği doğrusal değildir.

Besinlerin etkisi

Yiyeceklerle birlikte alındığında emilimi değişebilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlara toksik dozlarda oral uygulamayı takiben akut solunum yetmezliği nedeniyle mortalite artmıştır. Diyaframın nöromüsküler sinapslarına verilen hasar histolojik olarak gösterilmiştir. Sıçanlara daha uzun süreli oral uygulama plazma kolinesterazının ve eritrosit asetilkolinesterazının inhibisyonuna neden olmuştur.

Genetik toksikoloji üzerindeki standart in-vitro ve in-vivo testler piridostigminin klinik açıdan önemli herhangi bir genotoksik potansiyel göstermemiştir. Piridostigmin karsinogenisitesi ile ilgili hiçbir klinik öncesi çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Sıçanlar üzerinde üreme toksisitesi hayvan testleri piridostigminin oral uygulamasının ardından erkek ve kadın fertilitesi üzerinde etki göstermemiştir. Embriyotoksisite testlerinde, maternal toksik doz aralığında artmış emilim hızı ve fetüslerde ossifikasyon (kemikleşme) gecikmesi mevcuttu. Peri-/postnatal bir çalışmada, tedavi gören annelerde yavrunun boyutu ve kilo alımı azalmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Koloidal susuz silika
Prejelatinize patates nişastası
Povidon
Mısır nişastası
Pudra
Magnezyum stearat
Sükroz
Pirinç nişastası
Arap zımkı
Demir oksit kırmızı (E172(ii))
Demir oksit sarı (E172(iii))
Katı parafin
Sıvı parafin (hafif)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliđi yoktur.

6.3. Raf ömrü

4 Yıl

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklıklarında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

MESTİNON Draje, 20 adet, şişede.

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

‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Meda Pharma İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti - Sarıyer/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

126/63

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 27.01.2009

Son yenileme tarihi: 04.05.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ