

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

IDELVION 1000 IU enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir flakon nominal olarak 1000 IU albumin ile rekombinant füzyon proteinini bağlayan koagülasyon faktörü IX (rIX-FP) (INN= albutroponakog alfa) etkin maddesi içerir. Faktör IX, Çin Hamsteri ovaryum hücrelerinden elde edilmektedir.

2,5 mL enjeksiyonluk su ile sulandırıldıktan sonra, çözelti 400 IU/mL albutroponakog alfa içerir.

Potens (Uluslararası Birim [IU]); faktör IX konsantrisi için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Uluslararası Standardına karşı kalibre edilen *in-vitro* aktiveleştirilmiş kısmi tromboplastin zamanı (aPTT)-bazlı tek aşamalı pıhtılaşma tayini kullanılarak belirlenmektedir.

Albutroponakog alfa; rekombinant albuminin rekombinant koagülasyon faktörü IX'e genetik füzyonu ile oluşturulan, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen saflaştırılmış bir proteindir. İnsan albumin cDNA'sının insan koagülasyon faktörü IX cDNA'sına genetik füzyonu, proteinin tek bir rekombinant proteini olarak üretilmesine olanak sağlar ve kimyasal konjugasyondan kaçınılarak ürün homojenitesini güvence altına alır. Rekombinant faktör IX bölümü, plazma türevli faktör IX'in Thr148 allelik formu ile identiktir. Rekombinant faktör IX ve albumin molekülleri arasındaki parçalanabilir bağlayıcı, doğal faktör IX'teki endojenöz "aktivasyon peptidinden" türevlenmiştir.

Yardımcı maddeler:

Trisodyum sitrat dihidrat 25 mM

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü

Açık sarı ila beyaz toz ve enjeksiyonluk çözelti için berrak, renksiz çözücü

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

IDELVION (albutroponakog alfa), hemofili B'si olan (konjenital faktör IX eksikliği) hastalarda kanamanın tedavisi ve profilaksisinde endikedir.

IDELVION tüm yaş gruplarında kullanılabilir.



4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

IDELVION tedavisi, hemofili B tedavisinde tecrübeli bir hekim gözetiminde başlatılmalıdır.

Tedavi takibi

Tedavi süresince, uygulanacak doz ve tekrarlanan infüzyon sıklığına rehberlik etmesi için faktör IX seviyelerinin uygun şekilde tayin edilmesi tavsiye edilir. Bireysel hastaların faktör IX'e yanıtlarında değişiklik görülebilir, yani farklı yarılanma ömrü ve iyileşme gösterebilirler. Vücut ağırlığına dayalı dozun, düşük kilolu veya fazla kilolu hastalarda ayarlanması gerekebilir. Özellikle majör cerrahi girişimler söz konusu olduğunda, ikame tedavisinin koagülasyon analizi (plazma faktör IX aktivitesi) ile kesin olarak izlenmesi zorunludur. Hastaların kan numunelerinde Faktör IX aktivitesini tayin etmek için bir *in vitro* tromboplastin zamanı (aPTT)-bazlı tek aşamalı bir pıhtılaşma tekniği kullanıldığında; plazma faktör IX aktivitesi sonuçları hem aPTT reaktifinin türünden hem de kullanılan referans standarttan önemli ölçüde etkilenebilir. Kaolin bazlı aPTT reaktifi veya Aktin FS aPTT reaktifi kullanılarak tek aşamalı bir pıhtılaşma tekniği ile yapılan ölçüm, büyük olasılıkla aktivite seviyesinin düşük tahmin edilmesiyle sonuçlanacaktır. Bu, özellikle laboratuvar ve/veya tayinde kullanılan reaktifleri değiştirirken önemlidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

İkame tedavisinin dozu ve süresi; faktör IX eksikliğinin şiddetine, kanama bölgesine ve miktarına ve hastanın klinik durumuna bağlıdır.

Uygulanan faktör IX birimlerinin sayısı; faktör IX ürünleri için güncel WHO standardı ile ilişkili olan Uluslararası Birim (IU) cinsinden ifade edilir. Plazmadaki faktör IX aktivitesi, yüzde (normal insan plazmasına göre) veya Uluslararası Birim (plazmadaki faktör IX için Uluslararası Standarda göre) cinsinden ifade edilir.

Faktör IX aktivitesinin bir Uluslararası Birimi (IU), normal insan plazmasının 1 mL'sindeki faktör IX miktarına eşdeğerdir.

İhtiyaç anında tedavi

Gerekli faktör IX dozu hesaplaması; vücut ağırlığı (kg) başına 1 Uluslararası Birim (IU) faktör IX'in, dolaşımdaki faktör IX seviyesini 12 yaşında veya daha büyük hastalarda ortalama 1,3 IU/dL (normal değer % 1,3'ü) ve 12 yaşından küçük hastalarda 1 IU/dL (normal değer % 1'i) oranında arttırması beklendiğine ilişkin ampirik bulguya dayanmaktadır. Gerekli doz, aşağıdaki formül kullanılarak belirlenir:

Gerekli doz (IU)= vücut ağırlığı (kg) x istenen faktör IX artışı (normal değer %'si veya IU/dL) x {gözlenen geri kazanımın tersi (IU/dL başına IU/kg)}

Beklenen faktör IX artışı (IU/dL veya normal değer %'si)= Doz (IU) x Geri kazanım (IU/kg başına IU/dL)/vücut ağırlığı (kg)

Uygulanacak miktar ve uygulama sıklığı; daima her bir vakadaki klinik etkililiğe göre uyarlanmalıdır.

12 yaşından küçük hastalar

1 IU/kg başına 1 IU/dL'lik kademeli geri kazanım için; doz şu şekilde hesaplanmaktadır:

Doz (IU)= vücut ağırlığı (kg) x istenilen faktör IX artışı (IU/dL) x 1 dL/kg

Örnek

1. Şiddetli hemofili B'si olan 20 kg ağırlığındaki bir hastada normalin % 50'lik pik seviyesi gereklidir. Uygun doz, 20 kg x 50 IU/dL x 1 dL/= 1000 IU olacaktır.



2. IDELVION'un 25 kg ağırlığındaki hastaya uygulanan 1000 IU'luk dozunun, $1000 \text{ IU}/25 \text{ kg} \times 1 \text{ (IU/kg başına IU/dL)} = 40 \text{ IU/dL}$ (normalin % 40'ı) olacak şekilde enjeksiyon sonrası bir pikte faktör IX artışı ile sonuçlanması beklenmelidir.

12 yaşında veya daha büyük hastalar

1 IU/kg başına 1,3 IU/dL'lik kademeli geri kazanım için; doz şu şekilde hesaplanmaktadır:

Doz (IU)= vücut ağırlığı (kg) x istenilen faktör IX artışı (IU/dL) x 0,77 dL/kg

Örnek

1. Şiddetli hemofili B'si olan 80 kg ağırlığındaki bir hastada normalin % 50'lik pik seviyesi gereklidir. Uygun doz, $80 \text{ kg} \times 50 \text{ IU/dL} \times 0,77 \text{ dL/kg} = 3080 \text{ IU}$ olacaktır.
2. IDELVION'un 80 kg ağırlığındaki hastaya uygulanan 2000 IU'luk dozunun, $2000 \text{ IU} \times 1,3 \text{ (IU/kg başına IU/dL)}/80 \text{ kg} = 32,5 \text{ IU/dL}$ (normalin % 32,5'i) olacak şekilde enjeksiyon sonrası bir pikte faktör IX artışı ile sonuçlanması beklenmelidir.

Aşağıdaki kanama olayları durumunda; faktör IX aktivitesi, ilgili periyotta verilen plazma aktivitesi seviyesinin (normalin %'si veya IU/dL cinsinden) altına düşmemelidir. Aşağıdaki tablo, kanama epizodlarının kontrolü ve önlenmesi için ve ameliyatlarda kullanılacak dozlar için kılavuz olarak kullanılabilir:

Kanamanın derecesi/Cerrahi prosedür türü	Gerekli faktör IX düzeyi (%) (IU/dL)	Doz sıklığı (saat)/Tedavi süresi (gün)
<u>Kanama</u> Minör veya orta dereceli hemartroz, kas kanaması (iliopsoas hariç) veya oral kanama	30 – 60	Kanamaların çoğunluğu için tek doz yeterli olmalıdır. Kanamaya dair daha fazla bir kanıt mevcut ise, 24 – 72 saat sonra idame dozu uygulanır.
<u>Majör</u> Hayatı tehdit eden kanamalar, iliopsoas dahil derin kas kanamaları	60 – 100	İlk hafta için her 24 – 72 saatte bir tekrarlanır ve daha sonra kanama duruncaya ve iyileşme sağlanıncaya kadar idame dozu uygulanır.
<u>Minör Cerrahi Operasyon</u> Komplike olmayan diş çekimi dahil	50 – 80 (başlangıç seviyesi)	Minör cerrahi operasyonların çoğu için tek doz yeterli olabilir. Gerekli ise; kanama duruncaya ve iyileşme sağlanıncaya kadar 24 – 72 saat sonra idame dozu uygulanabilir.
<u>Majör Cerrahi Operasyon</u>	60 – 100 (başlangıç seviyesi)	İlk hafta için her 24 – 72 saatte bir tekrarlanır ve daha sonra kanama duruncaya ve iyileşme sağlanıncaya kadar haftada 1 – 2 defa idame dozu uygulanır.

Profilaksi

Ciddi hemofili B'si olan hastalarda kanamaya karşı uzun süreli profilaksi için; olağan dozlar haftada bir kez 35 ila 50 IU/kg'dır.

Haftalık bir rejimde iyi bir şekilde kontrol edilen bazı hastalar, 10 veya 14 günlük bir zaman aralığında 75 IU/kg'a kadar dozlarla tedavi edilebilirler.

Bazı durumlarda, özellikle genç hastalarda, daha kısa doz aralıkları veya daha yüksek dozlar gerekebilir.

Profilaksi sırasında kanama epizodundan sonra, hastalar en az 24 saat arayla ya da hasta için uygun



olduğu kabul edilen daha uzun aralıklarla uygulanan 2 doz IDELVION ile profilaksi rejimlerini mümkün olduğunca yakın tutmalıdırlar.

Uygulama şekli:

IDELVION intravenöz kullanım içindir.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün sulandırılmasına ilişkin talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

Sulandırılmış preparat, hastanın rahat hissedeceği maksimum 5 mL/dk'ya kadarlık bir hızda intravenöz olarak yavaş bir şekilde enjekte edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği/Karaciğer yetmezliği:**

IDELVION'un böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin herhangi bir klinik çalışma yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Rutin profilaksi için, pediyatrik hastalar için tavsiye edilen doz rejimi haftada bir defa 35 – 50 IU/kg'dır (bkz. bölüm 5.2.).

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda (65 yaş üzeri) pozoloji ve uygulama şekli klinik çalışmalarda belirlenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

IDELVION; etkin maddeye (albumin ile koagülasyon faktör IX'u bağlayan rekombinant füzyon proteini (rIX-FP)), bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine veya hamster proteinine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleriHipersensitivite

IDELVION ile alerjik türde hipersensitivite reaksiyonları görülebilir. Ürün, hamster protein kalıntıları içermektedir. Hipersensitivite semptomları meydana gelirse; tıbbi ürünün kullanımı derhal durdurulmalı ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Hastalar kurdeşen, yaygın ürtiker, göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum, hipotansiyon ve anafilaksi dahil hipersensitivite reaksiyonlarının erken bulguları hakkında bilgilendirilmelidir. Bu semptomların görülmesi durumunda; hastalara IDELVION uygulamasını durdurmaları ve hekimleri ile irtibata geçmeleri önerilir. Tüm faktör IX ürünleri alerjik reaksiyon potansiyeline sahiptir. Başlangıç faktör IX uygulamasının, alerjik reaksiyonlar için uygun tıbbi bakımın sağlanabileceği şekilde tıbbi gözetim altında gerçekleştirilmesi önerilir.

Şok durumunda, şok için standard tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

Inhibitörler

Hemofili B tedavisinde IDELVION ile gerçekleştirilen faktör replasman tedavisi sırasında faktör IX'e karşı inhibitör oluşumu bildirilmiştir. İnsan koagülasyon Faktör IX ürünleri ile tekrarlanan tedaviden sonra hastalar, uygun biyolojik testler kullanılarak Bethesda birimlerinde (BU) ölçülmesi gereken nötralize edici antikorların (inhibitör) gelişimi açısından takip edilmelidir.

Literatürde, faktör IX inhibitörünün ortaya çıkışı ile alerjik reaksiyonlar arasında bir korelasyonun



varlığını gösteren raporlar mevcuttur. Bu nedenle; alerjik reaksiyonlar görülen hastalar, bir inhibitörün varlığı açısından değerlendirilmelidir. Faktör IX inhibitörü olan hastalarda, daha sonraki faktör IX uygulamaları karşısında anafilaksi riskinin artmış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Faktör IX ürünleri ile alerjik reaksiyon riski olduğundan; ilk faktör IX uygulaması, tedavi eden doktorun kararına göre, alerjik reaksiyonlar için uygun tıbbi bakımın sağlanabileceği tıbbi gözlem altında gerçekleştirilmelidir.

Tromboembolizm

Potansiyel trombotik komplikasyon riski nedeniyle; bu ürünü karaciğer hastalığı olan hastalara, ameliyat sonrası hastalara, yeni doğanlara veya trombotik olaylar veya DIC (Dissemine İntravasküler Koagülasyon) riski taşıyan hastalara uygularken, uygun biyolojik testler ile trombotik ve yaygın damar içi pıhtılaşmasının erken bulguları bakımından klinik gözetim başlatılmalıdır. Bu durumların her birinde, IDELVION ile tedavinin yararı bu komplikasyonların riski ile karşılaştırılmalıdır.

Kardiyovasküler olaylar

Hali hazırda kardiyovasküler risk faktörleri taşıyan hastalarda, FIX ile ikame tedavisi kardiyovasküler riski artırabilir.

Kateterle ilişkili komplikasyonlar

Santral venöz kateter gerekirse; lokal enfeksiyonlar, bakteriyemi ve kateter bölgesi trombozu dahil, santral venöz kateter ile ilişkili komplikasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Listelenen uyarılar ve önlemler hem yetişkin hem de çocuk hastalara uygulanır.

Yaşlılar:

IDELVION'un klinik çalışmaları 65 yaş ve üzeri gönüllüleri içermemektedir. Yaşlıların genç gönüllülerden farklı yanıt gösterip göstermedikleri bilinmemektedir.

İmmün Tolerans İndüksiyonu:

IDELVION'un immün tolerans indüksiyonunda kullanımında güvenlik ve etkililiğine dair veri bulunmamaktadır.

Sodyum içeriği

Eğer maksimum doz (15 ml = 6000 IU) uygulanırsa, bu tıbbi ürün her dozda (70 kg vücut ağırlığı) 25,8 mg'a (1,13 mmol) kadar sodyum ihtiva eder. Bu miktar, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yetişkinler için önerilen maksimum günlük 2 g sodyumun %1,29'una karşılık gelmektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

İzlenebilirlik

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

IDELVION'un diğer tıbbi ürünler ile herhangi bir etkileşimi raporlanmamıştır.



4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Gebelik ve/veya embriyonik/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya postnatal gelişim bakımından hayvan çalışmaları yeterli değildir. IDELVION ile hayvanlar üzerinde üreme çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Hemofili B kadınlarda nadir olarak görüldüğü için; IDELVION'un gebelik döneminde kullanımına ilişkin deneyim mevcut değildir.

Bu nedenle, IDELVION gebelik döneminde yalnızca açık bir şekilde gerekli ise kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

IDELVION'un laktasyon döneminde kullanımına ilişkin deneyim mevcut değildir. Bu nedenle emzirme döneminde yalnızca açık bir şekilde gerekli ise kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Faktör IX'in fertilite üzerindeki etkilerine ilişkin bilgi mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Ancak, baş dönmesini de içeren sersemlik haline neden olabileceğinden araç ve makine kullanımını etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Faktör IX ürünlerinin kullanımı ile; seyrek olarak hipersensitivite veya alerjik reaksiyonlar (anjioödem, enjeksiyon bölgesinde yanma ve batma hissi, üşüme, kızarma, yaygın ürtiker, baş ağrısı, kurdeşen, hipotansiyon, letarji, bulantı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste sıkışma, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum içerebilen) gözlenmiştir. Seyrek vakalarda, bu reaksiyonlar anafilaksiye ilerlemiş ve faktör IX inhibitörlerinin gelişimi ile yakın zamansal ilişki içinde ortaya çıkmıştır (ayrıca bkz. bölüm 4.4). Faktör IX inhibitörleri alan ve alerjik reaksiyon öyküsü olan hemofili B hastalarında immun tolerans indüksiyonunun başlatılmasını takiben nefrotik sendrom rapor edilmiştir.

CHO (Çin Hamsteri Ovaryumu) hücrelerinden elde edilen faktör IX ürünlerinin kullanımı ile, çok seyrek olarak hamster proteinine karşı antikor gelişimi gözlemlenmiştir.

Hemofili B'li hastalar, faktör IX'e karşı nötralize edici antikorlar (inhibitörler) geliştirebilir. Bu tür inhibitörler meydana gelirse; durum yetersiz bir klinik cevap olarak kendini gösterir. Bu gibi durumlarda, uzmanlaşmış bir hemofili merkezi ile temasa geçilmesi önerilir. Daha önceden tedavi edilmemiş hastaları değerlendiren bir klinik çalışmada yüksek titreli inhibitöre sahip bir vaka bildirilmiştir. IDELVION ile elde edilen pazarlama sonrası deneyimde, daha önceden tedavi edilmiş hastalarda inhibitör gelişiminin olduğu gözlenmiştir.

Düşük saflıklı preparatlar için riskin daha yüksek olması ile birlikte faktör IX ürünlerinin uygulanmasından sonra tromboembolik olayların potansiyel riski mevcuttur. Düşük saflıklı faktör IX



ürünlerinin kullanımı, miyokard infarktüsü, dissemine intravasküler koagülasyon, venöz tromboz ve pulmoner emboli ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek saflıklı faktör IX kullanımı, nadir olarak bu tür advers reaksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Beş açık etiketli klinik çalışmaya 114 gönüllü katılmıştır ve IDELVION'a en az bir maruziyette 8 gönüllüde 14 advers reaksiyon bildirilmiştir. Aşağıda sunulan tablo, MedDRA sistem organ sınıfına (SOC ve Tercih Edilen Terim Düzeyi) göre listelenmiştir.

Advers reaksiyonların sıklığı, klinik çalışmalardaki ilgili olayların yüzdesini esas almaktadır; hasta bazında ve enjeksiyon bazında değerlendirilmektedir ve şu şekilde listelenmektedir: (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).

MedDRA Standard Sistem Organ Sınıfı	Hasta Bazında Sıklık	MedDRA Tercih Edilen Terim
Kan ve lenf sistemi bozuklukları	Bilinmiyor	Faktör IX inhibisyonu/İnhibitör gelişimi
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın	Hipersensitivite
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş ağrısı
	Yaygın	Baş dönmesini de içeren sersemlik hali
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Yaygın	Kızarıklık
	Yaygın olmayan	Egzama
Genel bozukluk ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Daha önce tedavi edilmemiş hastalarla yapılan klinik çalışmada yüksek titreli inhibitöre sahip bir vaka rapor edilmiştir (bkz. bölüm 5.1). Dar veri tabanı nedeniyle herhangi bir inhibitör insidansı sağlanmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda advers reaksiyonların sıklığı, türü ve şiddeti yetişkin hastalardakilere benzer olması beklenir.

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

IDELVION ile doz aşımına ilişkin herhangi bir semptom rapor edilmemiştir.



5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihemorajikler: Kan koagülasyon faktörü IX
ATC kodu: B02BD04

Etki Mekanizması

IDELVION (INN= albutrepenonakog alfa); hemostaz için gerekli olan, eksik koagülasyon faktörü IX ile etkin bir biçimde yer değiştiren ve daha uzun doz rejimleri sağlayan, rekombinant albumin ile rekombinant füzyon proteinini bağlayan rekombinant koagülasyon faktörü IX'tir. IDELVION'un yarılanma ömrünün uzaması ve sistemik maruziyette artış; uzun bir intrinsik yarılanma ömrüne sahip rekombinant albumin ile füzyon yoluyla elde edilir. Albumin; immün savunma veya immün yanıtta yer almayan, yaklaşık 20 günlük uzun bir yarılanma ömrüne sahip olan, plazmadaki doğal, inert bir taşıyıcı proteindir. Albumin ile rekombinant koagülasyon faktörü IX'in genetik füzyonu, faktör IX'in yarılanma ömrünü uzatır (bkz. bölüm 5.2.).

IDELVION, faktör IX aktive olana kadar dolaşımda bozulmadan kalır, bundan sonra albumin bölünür ve koagülasyon için gerekli olması durumunda, aktif hale gelmiş faktör IX'i (FIXa) serbest bırakır.

Farmakodinamik etkiler

Hemofili B, faktör IX seviyelerindeki azalma nedeniyle ortaya çıkan, cinsiyete bağlı kalıtsal bir kan pıhtılaşma bozukluğudur ve kendiliğinden, kaza veya cerrahi travmalar sonucunda eklem, kaslar veya iç organlarda aşırı kanamalara neden olur. Replasman tedavisi ile; faktör IX'in plazma seviyeleri artırılır ve böylece faktör eksikliğinin geçici olarak düzeltilmesine olanak sağlanarak kanama eğilimi ortadan kaldırılır.

Faktör IX ekstrinsik yolla faktör VII/doku faktörü kompleksi ile aktive olurken; aynı zamanda intrinsik koagülasyon yolağında faktör XIa ile aktive olur. Aktif hale gelen faktör IX, aktif faktör VIII ile birlikte faktör X'u aktive eder. Bu, sonuç olarak, protrombinin trombine dönüşmesi ile sonuçlanır. Trombin daha sonra fibrinojeni fibrin'e dönüştürür ve pıhtı oluşabilir. Hemofili B hastalarında faktör IX aktivitesi hiç yoktur veya büyük oranda azalmıştır ve bu nedenle ikame tedavisi gerekebilir.

Klinik etkililik ve güvenlilikle ilgili genel bilgi

Faz 1/2 çalışması, 17 gönüllüde (13 – 46 yaş) rIX-FP'nin tedavi etkililiğini ve kanama epizodlarının önlenmesini değerlendirmiştir; profilaksi kolundaki 13 gönüllü yaklaşık 11 ay süreyle IDELVION ile haftalık profilaksi almıştır ve ihtiyaç anında tedavi kolundaki 4 gönüllü ise kanama olaylarının meydana gelmesi üzerine IDELVION almıştır. 85 kanama epizodunun tamamı 1 veya 2 doz IDELVION ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

IDELVION'un etkililiği, faz 2/3 çalışmasının açık-etiket, kontrolsüz kısmında yaşları 12 ila 61 arasında değişen, önceden tedavi edilmiş (PTP) toplam 63 erkekte değerlendirilmiştir. Bu gönüllüler her 7-, 10- ve/veya 14-günlük aralıklarla profilaksi için ve/veya ihtiyaç anında kanama epizodlarının tedavisi için IDELVION almışlardır. Tüm gönüllülerde ciddi (FIX düzeyi < % 1) veya orta derecede ciddi (FIX düzeyi ≤ % 2) hemofili B vardır. Önceden tedavi edilmiş 40 hasta profilaksi için IDELVION almıştır.

Profilaktik tedavi alan gönüllüler haftada bir kez 35 – 50 IU/kg ile tedaviye başlamıştır. Hastaların bir alt grubu, 75 IU/kg'lık önerilen doz ve bireysel ayarlamalar ile, genişletilmiş tedavi aralıklarına (her 10 veya 14 günde bir) geçmiştir. Önceden tedavi edilmiş 21 hasta, 98 ila 575 (medyan 386) günlük ilave tedavi süresi boyunca, 14 günlük profilaksi aralığında kalmıştır. Bu gönüllülerden 8'i (% 38) 14 günlük profilaksi boyunca en az bir kanama yaşarken; haftada bir kez profilaksi sırasında



kanama olayı yaşamamışlardır. Tüm kanamalar için Yıllık Medyan Kanama Oranı (ABR) IDELVION ile 7 günlük profilakside 0 (aralık 0 – 6) ve 14 günlük profilakside ise 1,08 (aralık 0 – 9,1) olmuştur.

Rutin profilaksi tedavisinin uzun süreli etkililiği ve güvenliliği, 5 yıla kadar sürelerde yapılan açık etiketli ilave bir çalışmada teyit edilmiştir. Bu çalışmada, 12 yaş üzerindeki (54 yetişkin ve 5 adolesan) toplam 59 PTP, profilaksi için ve/veya talep üzerine kanama epizotlarının tedavisi için IDELVION almıştır.

Profilaktik tedavi gören hastalar, haftada bir kez 35-50 IU/kg dozuyla tedaviye devam etmiş veya başlamıştır. Hastaların bir alt grubu, önerilen dozlar olan 75 IU/kg (10 veya 14 gün) veya 100 IU/kg (21 gün) ile uzatılmış tedavi aralıklarına (10, 14 veya 21 günde bir) geçiş yapmıştır. Çalışmanın sonunda, 14 PTP (%24) 7 günlük profilaksi aralığında, toplam 11 (%19), 25 (%42) ve 9 (%15) PTP sırasıyla 10, 14 ve 21 günlük uzatılmış profilaksi aralığında devam etmiştir. Çalışma sırasında, 21 günlük rejimdeki 2 PTP (%18), artan kanama komplikasyonları nedeniyle daha sık bir doz uygulamasına geçiş yapmıştır. Tüm kanamalar için IDELVION ile yapılan 7, 14 ve 21 günlük profilaksideki tahmin edilen medyan Yıllık Kanama Oranları (ABR) sırasıyla 1,3 (aralık 0-8), 0,9 (aralık 0-13) ve 0,3'tür (aralık 0-5).

Halihazırda mevcut bilgiler; haftada bir kez uygulanan rejim ile karşılaştırıldığında potansiyel olarak kanama riskinde artış ile ilişkilendirilmesine rağmen, bazı hastalar için tedavi aralıklarının uzatılmasını desteklemektedir.

Ayrıca, ABR farklı faktör konsantrasyonları arasında ve farklı klinik çalışmalar arasında karşılaştırılabilir olmadığına dikkat edilmelidir.

Önceden tedavi edilmiş 12 yaş altındaki hastalarda kanama kontrolü ve profilaksisi

IDELVION'un etkililiği, 12'si 6 yaşından küçük olan, yaşları 1 – 10 arasında değişen (medyan yaş 6) ve kanama epizodlarının kontrolü ve profilaksisi için IDELVION alan önceden tedavi edilmiş toplam 27 erkek hastanın yer aldığı bir faz 3 çalışmasında değerlendirilmiştir. 27 gönüllünün tamamı, 13,1 aylık (9, 18 ay) ortalama çalışma süresince IDELVION ile haftalık profilaksi tedavisi almıştır.

106 kanama epizodunun çoğunluğu (94; % 88,7), tek bir enjeksiyonla tedavi edilirken; 103'ü (% 97,2'si) 1-2 enjeksiyonla tedavi edilmiştir. Bir kanamanın sona ermesindeki hemostatik etkililik, tedavi edilen tüm kanama epizodlarının % 96'sında mükemmel veya iyi olarak derecelendirilmiştir. Haftada bir defadan daha uzun tedavi aralıklarının etkililik ve güvenliliğini araştıran klinik çalışmalar devam etmektedir.

Rutin profilaksi tedavisinin uzun süreli etkililiği ve güvenliliği, 5 yıla kadar sürelerde yapılan açık etiketli ilave bir çalışmada teyit edilmiştir. Bu çalışmada, 12 yaş altındaki toplam 24 PTP, profilaksi için ve/veya talep üzerine kanama epizotlarının tedavisi için IDELVION almıştır.

Profilaktik tedavi gören hastalar, haftada bir kez 35-50 IU/kg dozuyla tedaviye devam etmiş veya başlamıştır. Hastaların bir alt grubu, önerilen dozlar olan 75 IU/kg ile uzatılmış tedavi aralıklarına (10 veya 14 günde bir) geçiş yapmıştır. Çalışmanın sonunda, 17 PTP (%71) 7 günlük profilaksi aralığında, toplam 3 (%12) ve 4 (%17) PTP sırasıyla 10 ve 14 günlük uzatılmış profilaksi aralığında devam etmiştir. Çalışma sırasında, 14 günlük rejimdeki 4 PTP (%50), artan kanama komplikasyonları nedeniyle daha sık bir doz uygulamasına geçiş yapmıştır. Tüm kanamalar için IDELVION ile yapılan 7 ve 14 günlük profilaksideki tahmin edilen medyan Yıllık Kanama Oranları (ABR) sırasıyla 2,0 (aralık 0-14) ve 5,6'dır (aralık 0-8).

Perioperatif idare

Perioperatif ortamdaki güvenlilik ve etkililik iki pivotal faz 3 çalışmasında ve uzun süreli ekstansiyon çalışmasında değerlendirilmiştir. Protokole göre; etkililik analizi, majör ve minör cerrahi operasyon,



diş veya diğer cerrahi invaziv girişimler geçiren yaşları 5-58 arasında değişen 21 hastada gerçekleştirilen 30 cerrahi operasyonu içermektedir. IDELVION bolus enjeksiyonuyla uygulanmıştır. Dozlama, gönüllünün farmakokinetiği ve tedaviye verdiği klinik yanıtı göre kişiselleştirilmiştir. Cerrahi operasyonların %96,7'sinde (n=29) 14 ile 163 IU/kg aralığında tek preoperatif bolus uygulanmıştır. Değerlendirilen tüm prosedürlerde hemostatik etkililik çok iyi veya iyi olarak derecelendirilmiştir. 14 günlük postoperatif dönemde, hastalar 0 ila 11 infüzyon ve toplam 0 ila 444 IU/kg aralığında dozlar almıştır.

Daha önce tedavi edilmemiş olan hastalar

IDELVION'un güvenliliği ve etkililiği hemofili B'si olan ($\leq$ %2 endojen FIX aktivitesi) daha önce tedavi edilmemiş 12 pediatrik hasta (PUP) ile gerçekleştirilen çok merkezli açık etiketli bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Bu hastaların 11'i 0 ila 1 yaş aralığındadır. Medyan maruziyet günü sayısı 50 olmuştur (aralık 22 ila 146 arası maruziyet günü) ve 8 daha önce tedavi edilmemiş olan hasta ihtiyaç anında tedavi, profilaksi, cerrahi ve PK dönemlerinde $\geq$ 50 maruziyet gününe ulaşmıştır.

12 daha önce tedavi edilmemiş olan hastanın tümü rutin profilaksi ve 11'i 7 günlük rejimi almıştır. Genel medyan profilaksi süresi 11,5 aydır (aralık: 3,1 ila 32,3 ay). 7 günlük profilaksi rejiminde 6 aydan fazla tedaviye ulaşan 9 daha önce tedavi edilmemiş olan hastada, ortalama yıllık kanama oranı (ABR) 1,16 olmuştur (aralık 0 ila 3,1). 9 daha önce tedavi edilmemiş olan hastadan beşinin ABR'si 0 olmuştur. 7 günlük profilaksi rejimi için (N = 9) medyan aylık doz 195,9 IU/kg olmuştur (aralık 171,8 ila 215,6 IU/kg).

Beş gönüllü profilaksiden önce değişen sürelerde ihtiyaç anında tedavi görmüştür, maruziyet günü sayısı 1 ila 4 aralığında olmuştur.

Tüm çalışma periyotları boyunca 10 daha önce tedavi edilmemiş olan hastada gözlemlenen 37 kanama olayının %94'ü 1 veya 2 infüzyonla başarıyla kontrol edilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Yetişkin popülasyon

IDELVION'un farmakokinetiği 25, 50 ve 75 IU/kg'lık tek doz intravenöz enjeksiyonu takiben değerlendirilmiştir. 50 IU/kg tek doz IDELVION enjeksiyonunu takiben farmakokinetik parametreler (aşağıdaki tabloya bakınız), tek aşamalı koagülasyon tekniği ile ölçülen plazma faktörü IX aktivitesine bağlıdır. 7. gündeki ve 14. gündeki ortalama faktör IX aktivitesi sırasıyla % 13,76 ve % 6,10 olmuştur. 30 haftaya kadar süreyle gerçekleştirilen tekrarlı farmakokinetik değerlendirme, stabil bir farmakokinetik profil ve inkremental iyileşmenin zamanla tutarlı olduğunu göstermiştir.

Profilaksi sırasında kanama kontrolünü sağlamak için, klinik çalışmalarda % 5 – 10'luk çukur seviyeleri hedeflenmiştir. Farmakokinetik simülasyonlar, 50 IU/kg'lık tekli IDELVION enjeksiyonunu takiben % 5 plazma FIX aktivitesine ulaşma zamanının yetişkinler için 12,5 gün olacağını öne sürmektedir.

50 IU/kg'lık Tek Doz IDELVION Enjeksiyonunu Takiben Şiddetli Hemofilisi Olan Hastalar için Farmakokinetik Parametreler (Medyan (min, maks))

Farmakokinetik parametreler	IDELVION (50 IU/kg) (N= 22)
IR (IU/dL)/(IU/kg)	1,18 (0,86, 1,86)
C _{maks} (IU/dL)	62,7 (40,5, 87,0)
EAA ₀ -sonsuzluk (saat*IU/dL)	6638 (2810, 9921)



Eliminasyon $t_{1/2}$ (saat)	95,3 (51,5, 135,7)
CL (mL/saat/kg)	0,875 (0,748, 1,294)

IR= inkremental iyileşme; EAA= faktör IX aktivitesi eğri altı alanı; CL= vücut ağırlığı ile ayarlanan klerens; Eliminasyon $t_{1/2}$ = Eliminasyon yarılanma süresi

Emilim:

IDELVION intravenöz olarak uygulanır ve doğası gereği % 100 emilim ve biyoyaralanıma sahiptir.

Dağılım:

IDELVION, kan hacmi ile karşılaştırıldığında (vücut ağırlığının % 7,7'si), kararlı halde yaklaşık 1 dL/kg veya vücut ağırlığının % 10'u kadar sınırlı bir dağılım hacmine sahiptir.

Metabolizma:

IDELVION, endojen FIX ve endojen albumin ile aynı düzenli katabolik yollardan geçen bir rekombinant terapötik protein olduğu için, spesifik çalışmalar geçerli değildir.

Eliminasyon:

IDELVION, endojen FIX ve endojen albumin ile aynı düzenli katabolik yollardan geçen bir rekombinant terapötik protein olduğu için, spesifik çalışmalar geçerli değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon

IDELVION'un farmakokinetik parametreleri; tek doz 50 IU/kg intravenöz enjeksiyonu takiben adolesanlarda (12 – <18) ve çocuklarda (1 – <12) değerlendirilmiştir. Farmakokinetik parametreler (aşağıda gösterilmiştir), tek aşama pıhtılaşma tekniği ile ölçülen plazma faktörü IX aktivitesi – zaman profili esas alınarak hesaplanmıştır.

50 IU/kg'lık Tek Doz IDELVION enjeksiyonunu takiben Yaş Kategorisi ile IDELVION'un Farmakokinetik Parametre Karşılaştırması (Medyan (min, maks))

Farmakokinetik parametreler	1 ila <6 yaş (N=12)	6 ila <12 yaş (N=15)	12 ila <18 yaş (N=5)
IR (IU/dL)/(IU/kg)	0,968 (0,660, 1,280)	1,07 (0,70, 1,47)	1,11 (0,84, 1,61)
C _{maks} (IU/dL)	48,2 (33,0, 64,0)	50,5 (34,9, 73,6)	55,3 (40,5, 80,3)
AUC _{0-sonsuzluk} (saat*IU/dL)	4301 (2900, 8263)	4718 (3212, 7720)	4804 (2810, 9595)
Eliminasyon $t_{1/2}$ (saat)	86,2 (72,6, 105,8)	89,3 (62,1, 123,0)	88,8 (51,5, 130,0)
CL (mL/saat/kg)	1,16 (0,61, 1,72)	1,06 (0,65, 1,56)	1,04 (0,52, 1,67)

IR= inkremental iyileşme; AUC= faktör IX aktivitesi eğri altı alanı; CL= vücut ağırlığı ile ayarlanan klerens; Eliminasyon $t_{1/2}$ = Eliminasyon yarılanma süresi

Profilaksi sırasında kanama kontrolünü sağlamak için, klinik çalışmalarda % 5 – 10'luk çukur seviyeleri hedeflenmiştir. Farmakokinetik simülasyonlar, 50 IU/kg'lık tekli IDELVION enjeksiyonunu takiben % 5 plazma FIX aktivitesine ulaşma zamanının 1-<6 yaş çocuklar için 7 gün, 6-<12 yaş çocuklar için 9 gün ve 12-<18 yaş çocuklar için ise 11 gün olacağını öne sürmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik dışı veriler; konvansiyonel güvenlik farmakoloji, tek ve tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, trombojenisite ve lokal tolerabilite çalışmalarına dayanarak, insanlara ilişkin özel hiçbir tehlike göstermemiştir.

Karsinojenisite ve üreme toksikolojisine ilişkin herhangi bir inceleme yürütülmemiştir.



6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Toz:

Trisodyum sitrat dihidrat
Polisorbat 80
Mannitol
Sukroz
HCl (pH ayarlaması için)

Çözücü:

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları yapılmadığından dolayı; bu ürün bölüm 6.1’de bahsi geçenler dışında, başka hiçbir tıbbi ürün, seyreltici ya da çözücü ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

Sulandırma sonrası, kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi 25 °C altındaki oda sıcaklığında 8 saat süreyle kanıtlanmıştır.

Mikrobiyolojik açıdan, sulandırılmış ürün hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa kullanım içi saklama süreleri ve kullanım öncesindeki koşullar kullanıcının sorumluluğundadır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında ışıktan koruyarak saklayınız.

Ürünü dondurmayınız. Çocukların göremeyeceği ve erişemeyeceği yerlerde saklayınız.

Tıbbi ürün sulandırıldıktan sonraki saklama koşulları için bölüm 6.3.’e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Birincil ambalaj

Tıpalı (kauçuk), diskli (plastik) ve kapaklı (alüminyum) 6 mL’lik toz içeren flakon (tip I cam) ve tıpalı (kauçuk), diskli (plastik) ve kapaklı (alüminyum) 2,5 mL’lik enjeksiyonluk su içeren flakonda (tip I cam) kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda sunulur.

Takdim:

Her bir kutuda:

1 adet toz içeren flakon
1 adet 2,5 mL enjeksiyonluk çözelti
1 adet filtre transfer cihazı 20/20

Uygulama seti (dahili kutu):

1 adet tek kullanımlık 5 mL’lik enjektör



- 1 adet kelebek infüzyon seti
- 2 adet alkollü mendil
- 1 adet steril olmayan plaster

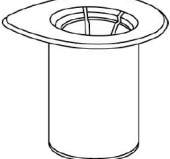
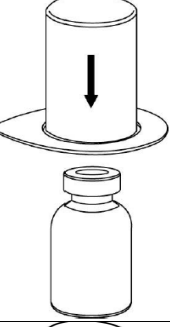
6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Genel talimatlar

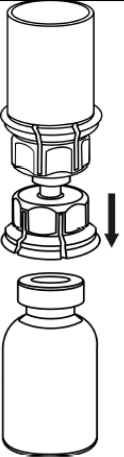
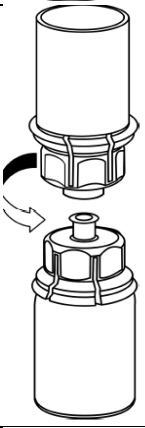
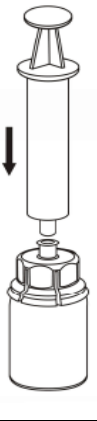
- Çözelti, berrak ya da biraz bulanık, sarı ila renksiz olmalıdır. Filtrelendikten/enjektöre çekildikten (aşağıdaki bölüme bakınız) sonra, sulandırılmış ürün, uygulama öncesinde, partiküler madde ve renk değişimi açısından görsel olarak incelenmelidir.
- Bulanık ya da tortulu çözeltiler kullanılmamalıdır.
- Sulandırma ve enjektöre çekme işlemleri aseptik koşullar altında gerçekleştirilmelidir.

Sulandırma

Çözücü oda sıcaklığına getirilir. IDELVION ve çözücü flakon kapaklarının çıkarıldığından, tıpların antiseptik bir çözelti ile muamele edildiğinden ve Mix2Vial ambalajı açılmadan önce kurumaya bırakıldığından emin olunur.

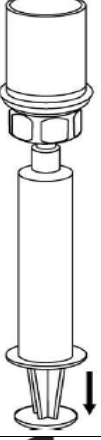
1		Mix2Vial ambalajını kapağını sıyırarak açınız. Mix2Vial'ı blister ambalajından <u>çıkarmayınız!</u>
2		Çözücü flakonunu düz, temiz bir yüzeye yerleştiriniz ve flakonun sıkıca tutunuz. Mix2Vial'ı blister ambalajı ile birlikte kavrayıp mavi adaptör ucunu, çözücü flakon tıpası içerisinden doğrudan aşağıya doğru itiniz.
3		Blister ambalajı, kenarından tutarak ve dikey olarak yukarı doğru çekerek Mix2Vial'dan dikkatli şekilde çıkarınız. Mix2Vial setini değil, yalnızca blister ambalajını çektiğinizden emin olun.



4		IDELVION flakonunu düz ve sabit bir yüzeye yerleştiriniz. Çözücü flakonunu bağlı Mix2Vial seti ile ters çevirip şeffaf adaptör ucunu, IDELVION'un flakon tıpası içerisinden doğrudan aşağıya doğru itiniz. Çözücü otomatik olarak IDELVION flakonu içerisine akacaktır.
5		Bir elinizle Mix2Vial setinin IDELVION kısmını ve diğer elinizle çözücü-kısmını kavrayıp seti dikkatli bir şekilde saat yönünün tersine doğru iki parça halinde çevirerek ayırınız. İliştirilen mavi Mix2Vial adaptörü ile birlikte çözücü flakonunu çıkarınız.
6		Madde tamamen çözünene kadar, iliştirilen şeffaf adaptör ile birlikte IDELVION flakonunu yavaşça karıştırınız. Çalkalamayınız.
7		Boş steril bir enjektör içerisine hava çekiniz. IDELVION flakonu dikey konumdayken, enjektörü saat yönünde çevirerek takılan Mix2Vial'ın Luer kilidine bağlayınız. Havayı IDELVION flakonuna enjekte ediniz.



Enjektöre çekme ve uygulama

8		Enjektör pistonunu basılı tutarak, sistemi ters çevirip pistonu yavaşça geri çekerek çözeltiyi enjektöre çekiniz.
9		Çözelti enjektöre transfer edildikten sonra, enjektör silindiri sıkıca tutunuz (enjektör pistonu aşağıya bakacak şekilde) ve saat yönünün tersine çevirerek şeffaf Mix2Vial adaptörünü enjektörden ayırınız.

IDELVION enjeksiyonu için, faktör IX'in bazı enjeksiyon ekipmanlarının iç yüzeyine yapışmasının bir sonucu olarak, tedavi başarısız olabileceği için; sunulan uygulama setlerinin kullanılması tavsiye edilir.

Kanın enjektörde pıhtılaşabilme ve dolayısıyla fibrin pıhtılarının hastaya geçebilmesi riski olduğundan dolayı; ürün ile dolu enjektöre kan geçmemesine dikkat edilmelidir.

IDELVION çözeltisi seyreltilmemelidir.

Sulandırılmış çözelti, yavaş intravenöz enjeksiyon ile uygulanmalıdır. Uygulama hızı, hastanın rahat edeceği seviyeye göre belirlenmelidir.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

CSL Behring Biyoterapi İlaç
Dış Ticaret A.Ş.
Üsküdar/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/724



9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 08.12.2022

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

