

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİLUTEK 50 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Riluzol 50 mg

Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Bir yüzünde "RPR 202" baskılı beyaz renkli kapsül biçiminde tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

RİLUTEK amiyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalarında yaşamı uzatmak ve mekanik ventilasyon gerekli olana dek geçen zamanı uzatmak amacıyla kullanılır.

Klinik çalışmalar, RİLUTEK'in ALS hastalarında yaşam süresini uzattığını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.1). Bu süreç, yaşamakta olan hastaların entübe edilip mekanik solunuma bağlanmadan ve trakeotomi yapılmadan geçirdikleri dönemdir.

RİLUTEK'in motor fonksiyon, akciğer fonksiyonları, fasikülasyonlar, kas gücü ve motor semptomlar üzerinde terapötik yarar sağladığına dair kanıt yoktur. RİLUTEK'in ALS'nin geç dönemlerinde etkili olduğu bildirilmemiştir.

RİLUTEK'in etkililiği ve güvenliliği sadece ALS hastalarında araştırılmıştır. Bu nedenle RİLUTEK motor nöron hastalıklarının başka formlarında kullanılmamalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

RİLUTEK ile yapılacak tedavi yalnızca motor nöron hastalıklarının tedavisinde deneyim sahibi olan uzman doktorlar tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji:

Yetişkinlerde ve yaşlı bireylerde önerilen günlük doz 100 mg'dır (12 saatte bir 50 mg). Daha yüksek günlük dozun ekstra yarar sağladığı bildirilmemiştir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

RİLUTEK 12 saatte bir 50 mg olarak alınır.

Uygulama şekli:

RİLUTEK oral yolla kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Bu popülasyonda tekrarlayan doz çalışmaları yapılmamış olduğu için, böbrek yetmezliği olan hastalarda RİLUTEK'in kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Bölüm 4.3, Bölüm 4.4. ve Bölüm 5.2'ye bakınız.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda veya ergenlerde meydana gelen herhangi bir nörodejeneratif hastalıkta riluzolun etkililik ve güvenliliğine ilişkin veri yetersizliği nedeniyle RİLUTEK'in pediyatrik popülasyonda kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Geriatrik popülasyon:

Farmakokinetik verilere dayanarak, RİLUTEK'in bu popülasyonda kullanımına ilişkin özel bir talimat yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde veya tabletteki yardımcı maddelere (bkz. Bölüm 6.1) karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- Karaciğer hastalıkları olan ya da başlangıçta transaminaz değerleri, normalin üst sınırının 3 katından fazla olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- Gebe ve emziren hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer yetmezliği:

Riluzol karaciğer fonksiyonları normal olmayan veya serum transaminaz değerleri (ALT/SGPT; AST/SGOT normal aralığın üst sınırının 3 katına kadar), bilirubin ve/veya gama-glutamilttransferaz (GGT) düzeyleri hafifçe artmış hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Başlangıçta bazı karaciğer fonksiyon testlerinin değerlerinin yüksek olması (özellikle bilirubin artışı) riluzolun kullanılmamasını gerektirir (bkz. Bölüm 4.8).

Hepatit riskinden dolayı ALT de dahil, serum transaminazları, riluzol tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında ölçülmelidir. ALT tedavinin ilk 3 ayında her ay, tedavinin ilk yılının geri kalanında 3 ayda bir ve bundan sonra da periyodik olarak ölçülmelidir. ALT düzeyleri artmış olan hastalarda ölçüm daha sık yapılmalıdır.

ALT düzeyi üst normal sınırın 5 katına çıktığı takdirde riluzol kesilmelidir. ALT düzeyi normalin üst sınırın 5 katına çıkmış olan hastalarda doz azaltılmasıyla ya da yeniden ilaç uygulamasıyla ilgili tecrübe yoktur. Riluzolun bu durumdaki hastalarda yeniden uygulanması önerilmez.

Nötropeni:

Hastalar ateşli bir hastalık geçirdikleri takdirde doktorlarına bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Ateşli bir hastalığın rapor edilmesi doktoru harekete geçirmeli ve lökosit sayımı yapılmalıdır, nötropeni tespit edilirse riluzol kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

İnterstisyel akciğer hastalığı:

Riluzol ile tedavi edilen hastalarda, bazıları şiddetli olan, interstisyel akciğer hastalığı vakaları rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Eğer kuru öksürük ve/veya dispne gibi solunum semptomları

gelişirse, göğüs radyografisi çekilmelidir ve interstisyel akciğer hastalığını düşündüren bulgular belirgin ise (örn. bilateral difüz akciğer opasitesi) riluzol tedavisi hemen durdurulmalıdır. Bildirilen vakaların çoğunluğunda semptomlar, ilacın kesilmesinden ve semptomatik tedavinin ardından ortadan kalkmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Riluzolun çocuklarda ve yetişkinlerdeki nörodejeneratif hastalıklarda etkililik ve güvenliliği bilinmediği için RİLUTEK'in çocuklarda kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda tekrarlayan doz çalışmaları yapılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Riluzolun diğer ilaçlarla etkileşimini değerlendiren bir klinik çalışma yapılmamıştır.

İnsan karaciğer mikrozom preparatlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar CYP 1A2'nin, riluzolun başlangıçtaki oksidatif metabolizmasında rol oynayan ana izoenzim olduğunu göstermiştir. CYP 1A2 inhibitörleri (örn. kafein, diklofenak, diazepam, nisergolin, klomipramin, imipramin, fluvoksamin, fenasetin, teofilin, amitriptilin ve kinolonlar) potansiyel olarak riluzol eliminasyon hızını azaltabilirken, CYP 1A2 indükleyicileri (örn. sigara dumanı, kömürde ızgara yapılmış yiyecekler, rifampisin ve omeprazol) riluzolun eliminasyonunu arttırabilirler.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Riluzolun çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/doğum kontrolü ile birlikte kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

RİLUTEK gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.3).

Gebe kadınlarda riluzol tedavisi ile ilgili klinik veriler yetersizdir.

Laktasyon dönemi

RİLUTEK emzirme döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.3).

Riluzolun insan sütüyle geçip geçmediği bilinmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlardaki fertilite çalışmaları muhtemelen sedasyon ve uyuşukluk nedeniyle, 15 mg/kg/gün dozlarında (terapötik dozdan daha yüksektir) üreme yeteneğinde ve fertilitede hafif bir azalma olduğunu göstermiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalar, sersemlik ve baş dönmesi olabileceği konusunda uyarılmalı ve kendilerinde bu gibi belirtiler oluşursa, araç ve makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerini içeren herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Riluzol ile tedavi edilen ALS hastaları üzerinde yapılan faz III klinik araştırmalarda en yaygın bildirilen advers reaksiyonlar güçsüzlük, bulantı ve karaciğer fonksiyon testlerinde anormal sonuçlar görülmesidir.

Görülme sıklığına göre aşağıdaki başlıklara uygun olarak sıralanan istenmeyen etkiler aşağıda belirtilmektedir:

Advers reaksiyonların tablo halinde özeti

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).

	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Anemi	Şiddetli nötropeni (bkz. Bölüm 4.4)
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Anafilaktik reaksiyon, anjiyoödem	
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı, baş dönmesi, oral parestezi, somnolans		
Kardiyak hastalıklar		Taşikardi		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			İnterstisyel akciğer hastalığı (bkz. Bölüm 4.4)	
Gastrointesinal hastalıklar	Mide bulantısı	Diyare, abdominal ağrı, kusma	Pankreatit	
Deri ve deri altı doku hastalıkları				Döküntü
Hepato-biliyer hastalıklar	Anormal karaciğer fonksiyon testleri			Hepatit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni	Ağrı		
--	--------	------	--	--

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Hepato-biliyer hastalıklar

Genellikle riluzol tedavisine başlanmasından itibaren 3 ay içinde alanin aminotransferaz artışı gelişmiştir; bu artışın genellikle geçici olduğu ve tedavi sürerken 2 ila 6 ay sonra seviyelerin normalin üst sınırının iki katından daha aşağıya indiği görülmüştür. Bu artışlar sarılık ile ilişkilendirilebilir. Klinik araştırmalarda ALT düzeyindeki artışın normalin üst sınırının 5 katından fazla olduğu hastalarda (n=20) tedavi sonlandırılmıştır ve olguların büyük bir kısmında 2-4 ay içinde düzeyi normalin üst sınırının 2 katından daha düşük düzeye inmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Çalışma verileri, Asyalı hastaların karaciğer fonksiyon testi anormalliklerine daha hassas olabileceğini göstermektedir (Asyalı hastalarda % 3,2 [194/5.995], beyaz ırka mensup hastalarda % 1,8 [100/5.641]).

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

İzole vakalarda nörolojik ve psikiyatrik semptomlar, stupor ile beraber akut toksik ensefelopati, koma ve methemoglobinemi gözlenmiştir.

Doz aşımı durumunda semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer sinir sistemi ilaçları
ATC kodu: N07XX02

Etki mekanizması

ALS’nin patogenezi tam olarak anlaşılmamış olmakla beraber, glutamatın (merkezi sinir sisteminde birincil uyarıcı nörotransmitter) bu hastalıktaki hücre ölümünden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Riluzolun etkisini glutamat proseslerini inhibe etmek suretiyle oluşturduğu düşünülmektedir. Kesin etki mekanizması bilinmemektedir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Bir çalışmada 155 hasta, randomize olarak günde 100 mg (50 mg günde 2 kez) riluzol veya plasebo aldılar ve 12 ila 21 ay süreyle izlendiler. Bölüm 4.1’de tanımlandığı şekliyle hayatta

kalma süresi, riluzol alan hastalarda plasebo grubuna kıyasla önemli oranda uzadığı görüldü. Ortalama hayatta kalma süresi riluzol grubunda 17,7 ay, plasebo grubunda 14,9 aydı.

Doz tespit çalışmasında ALS hastası 959 kişi dört tedavi grubundan birine alındı: riluzol 50, 100, 200 mg/gün veya plasebo. Hastalar 18 ay süreyle takip edildiler. Günde 100 mg riluzol ile tedavi edilen hastalarda hayatta kalma oranı, plasebo tedavisi alan hastalara kıyasla çok daha uzundu. 50 mg/gün riluzol tedavisi plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermezken, 200 mg/gün riluzolun etkisi 100 mg/gün ile karşılaştırılabilir düzeydeydi. Ortalama hayatta kalma süresi 100 mg/gün riluzol ve plasebo gruplarında sırasıyla 16,5 ve 13,5 aydı.

Hastalığın geç evrelerinde riluzolun etkililik ve güvenliliğini değerlendirmek amacıyla yapılan bir paralel grup çalışmada, riluzol grubunda hayatta kalma süresi ve motor fonksiyonlar, plasebo grubundakilere göre anlamlı bir fark gözlenmedi. Bu çalışmada hastaların çoğunluğunun hayati kapasitesi % 60'ın altındaydı.

Japon hastalarda riluzolun etkililik ve güvenliliğini değerlendirmek amacıyla yapılan, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 204 hasta günde 100 mg (günde 2 kez 50 mg) riluzol veya plasebo aldılar ve 18 ay süreyle takip edildiler. Bu çalışmada etkililik, yalnız başına yürüyememe, üst ekstremitte fonksiyon kaybı, trakeostomi, suni solunum gereksinimi, gastrik sondayla beslenme ve ölüm üzerine etkisi olarak değerlendirildi. Riluzol tedavisi alan hastalarda trakeostomi olmaksızın hayatta kalma oranı, plasebo grubundan önemli farklılık göstermedi. Ancak bu çalışmanın tedavi grupları arasındaki farkları tespit etme gücü düşüktü. Bu çalışma ve yukarıda anlatılan diğer çalışmaların da dahil olduğu meta analiz sonuçlarına göre, farklar istatistiksel olarak anlamlılığını korumasına rağmen riluzolun hayatta kalma üzerindeki etkisinin gerçek çarpıcılığı gölgelenmektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Riluzolun farmakokinetiği sağlıklı erkek gönüllülerde oral yoldan 25 ila 300 mg tek doz ve günde iki kere 25 ila 100 mg çoklu doz uygulaması yoluyla araştırılmıştır. Plazma seviyesi dozla birlikte doğrusal olarak artar ve farmakokinetiği doza bağımlı değildir.

Çoklu doz uygulaması ile (10 gün süreyle günde iki kez 50 mg riluzol) değişmeden kalan riluzolun, plazmada birikimi 2 katına çıkmış ve 5 günden kısa sürede kararlı duruma ulaşmıştır.

Emilim:

Riluzol oral uygulama sonrası hızla emilir, maksimum plazma konsantrasyonuna 60 – 90 dakika içinde ulaşır ($C_{max} = 173 \pm 72$ (ss) ng/mL). Uygulanan dozun yaklaşık % 90'ı emilir, mutlak biyoyararlanımı % 60 ± 18 'dir.

Riluzol çok yağlı yiyeceklerle birlikte verilirse emilimin hızı ve oranı azalır (C_{max} 'taki azalma % 44, EAA'da azalma % 17).

Dağılım:

Riluzol vücutta geniş bir alana dağılır ve kan beyin bariyerini geçtiği gösterilmiştir. Riluzolun dağılım hacmi yaklaşık 245 ± 69 L'dir (3,4 L/kg). Riluzolun proteinlere bağlanma oranı % 97'dir, özellikle serum albümine ve lipoproteinlere bağlanır.

Biyotransformasyon:

Değişmeden kalan riluzol plazmadaki ana bileşendir ve sitokrom P450 tarafından ve ardından glukuronidasyon yoluyla yoğun şekilde metabolize olur. İnsan karaciğer preparatlarının

kullanıldığı *in vitro* çalışmalar, sitokrom P450 1A2'nin riluzol metabolizmasındaki ana izoenzim olduğunu ortaya koymuştur. İdrarda saptanan türevleri üç fenol türevi, bir üreidotürevi ve değişmeden kalan riluzoldur.

Riluzol, önce sitokrom P450 1A2 ile okside edilerek aktif major metaboliti olan N-hidroksi-riluzole (RPR112512) dönüşür. Bu metabolit hızla O- ve N- glukuronotlarına çevrilir.

Eliminasyon:

Eliminasyon yarı ömrü 9 ila 15 saattir. Riluzol öncelikle idrarla atılır. İdrarda atılımı verilen dozun yaklaşık % 90'ıdır. Glukuronitler idrardaki metabolitlerinin yaklaşık % 85'inden fazlasını oluşturur. Sadece % 2 oranında riluzolun idrarda değişmeden atıldığı saptanmıştır.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Doğrusallık/doğrusal olmayan durumla ilgili veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

50 mg oral tek doz riluzol uygulaması ile elde edilen farmakokinetik parametreler açısından, orta düzeyde ve ağır kronik böbrek yetmezliği olan hastalarla (kreatinin klirensi 10 - 50 mL/dakika) ve sağlıklı bireyler arasında önemli fark yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

50 mg oral tek doz riluzol uygulanması ile saptanan EAA değeri, hafif kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda yaklaşık 1,7 kat, orta derecede kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda yaklaşık 3 kat artar.

Geriatrik popülasyon:

Riluzolun çoklu doz uygulaması ile (4,5 gün süreyle günde iki kere 50 mg) elde edilen farmakokinetik parametreler yaşlı bireylerde (> 70 yaş) değişiklik göstermemiştir.

İrk:

Riluzol ve metaboliti N-hidroksiriluzol'un sağlıklı 16 Japon ve beyaz ırktan 16 erişkin erkeklerde 8 gün süreyle günde iki kez tekrarlı oral uygulanmasını izleyen süreçte farmakokinetiğini değerlendirmek üzere bir klinik çalışma yapılmıştır. Japon bireylerden oluşan grupta riluzole maruz kalma seviyesi daha düşük (C_{maks} 0,85 [% 90 GA 0,68-1,08] ve EAA_{inf} 0,88 [% 90 GA 0,69-1,13]) ve metabolite maruz kalma seviyesi ise beyaz ırkla benzer bulunmuştur. Bu sonuçların klinik açıdan önemi bilinmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Riluzol hem sıçanlar hem de farelerde karsinojenite potansiyeli göstermemiştir

Riluzol ile yapılan genotoksisite için standart testler negatiftir. Riluzolün majör aktif metaboliti üzerinde yapılan iki *in vitro* test pozitif sonuçlar vermiştir. Diğer yedi standart *in vitro* veya *in vivo* miktar tayinlerinde yapılan yoğun testler metabolitin genotoksik potansiyelini göstermemiştir. Bu verilere dayanarak ve riluzolün fare ve sıçandaki karsinogenezindeki negatif çalışmaları göz önünde bulundurularak, bu metabolitin genotoksik etkisinin insanlar ile ilişkili olmadığı kabul edilmiştir.

Sıçan ve maymunlarda yapılan subakut ve kronik toksisite çalışmalarında, kırmızı kan hücresi parametrelerinde ve/veya karaciğer parametrelerinde tutarsız şekilde azalma kaydedilmiştir. Köpeklerde hemolitik anemi görülmüştür.

Tek bir toksisite çalışmasında, tedavi edilen dişi sıçanların yumurtalıklarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda corpora lutea azalması görülmüştür. Bu izole bulgu, başka bir türde veya başka bir çalışmada kaydedilmemiştir.

Tüm bu bulgular, insandaki normal dozun (100 mg/gün) 2 ila 10 katı dozlarda görülmüştür.

Gebe sıçanda, ¹⁴C riluzolun plasentadan fetüse transferi saptanmıştır. Sıçanlarda, riluzol gebelik oranını ve implantasyon sayısını azaltmıştır, bu sonuçlar sıçanların klinik tedavi verilen insanların sistemik olarak maruz kaldıkları düzeyin en az iki katı seviyesinde doza maruz kaldıklarında görülmüştür. Hayvan üreme çalışmalarında malformasyon görülmemiştir.

Emziren sıçanlarda, sütte ¹⁴C riluzol saptanmıştır.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek:

Dibazik kalsiyum fosfat, susuz

Mikrokristalin selüloz

Kolloidal silika, susuz

Magnezyum stearat

Kroskarmelloz sodyum

Kaplama:

Hidroksipropil metilselüloz (hipromelloz)

Polietilen glikol (makrogol 6000)

Titanyum dioksit (E171)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

RİLUTEK film tabletler opak pvc/aluminyum blister ambalajlarda kullanıma sunulmuştur.

Her kutuda 56 film tablet bulunmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti
Şişli İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

109/83

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.04.2001
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: