

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RESTASİS Multi Doz %0,05 Göz Damlası, Emülsiyon

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde: Her ml’de etkin madde olarak 0,5 mg (%0,05) siklosporin içerir.

Yardımcı maddeler: Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Oftalmik emülsiyon,
Beyaz, opak ila hafif yarı saydam, homojen emülsiyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Keratokonjunktivitis sikka ile ilişkili oküler enflamasyona bağlı olarak gözyaşı yapımının baskılandığı öngörülen hastalarda gözyaşı yapımının artırılmasında endikedir. Başka bir topikal anti-inflamatuvar ilaç ya da punktal tıkaç kullanan hastalarda gözyaşı yapımında artış görülmemiştir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen dozaj, her bir göze yaklaşık 12 saat arayla günde 2 kez 1 damla RESTASİS Multi Doz oftalmik emülsiyon damlatılmasıdır.

Uygulama şekli:

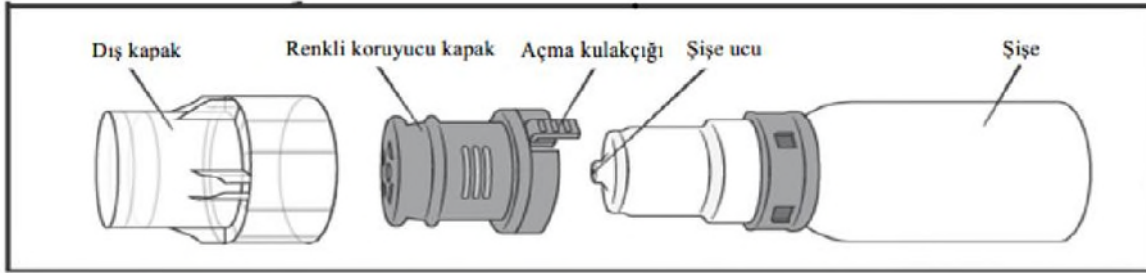
Göze damlatılarak uygulanır. İyice karıştığından emin olmak için kullanmadan önce homojen, beyaz, opak emülsiyon elde etmek için şişe birkaç kez ters çevrilmelidir.



Damlalık ucunun ve çözeltinin kontamine olmasını ve göz yaralanmasını önlemek için, şişenin damlalık ucunun göze, göz kapaklarına, çevresine veya başka yüzeylere temas etmemesine dikkat edilmelidir.

RESTASİS Multi Doz suni gözyaşları ile birlikte kullanılabilir; preparatların damlatılmaları arasında 15 dakikalık bir süre bulunmalıdır.

RESTASİS Multi Doz şişesinin parçaları



İlk kez kullanıma hazırlama

1. adım: Şeffaf dış kapağı yukarı doğru çekerek çıkarın. Dış kapağı atın. Dış kapak veya açma kulaklığı hasarlı veya eksik ise RESTASİS Multi Dozu kullanmayın.



2. adım: Zeytin yeşili renkli koruyucu kapaktaki açma kulaklığını, açma kulaklığının ucunu şişeden çekip saat yönünün tersine çevirerek çıkarın. Açma kulaklığını atın.



3. adım: Zeytin yeşili renkli koruyucu kapağı yukarı doğru çekerek çıkarın. Renkli koruyucu kapağı saklayın.

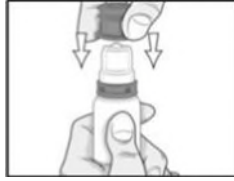




4. adım: Şişeyi yavaşca sıkıp bir kağıt mendile iki damla damlatarak şişeyi ilk kullanım için hazırlayın. Şişe ucunun kağıt mendile değmesine izin vermeyin.

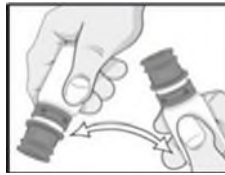


5. adım: Şişe artık kullanıma hazırdır. Kullandıktan sonra, zeytin yeşili renkli koruyucu kapağı şişenin üzerine doğru bastırarak şişenin kapağını kapatın.



Dozu uygulama

6. adım: İlacın iyice karıştığından emin olmak için dozunuzu uygulamadan önce şişeyi birkaç kez ters çevirin



7. adım:

Şişeyi ucu aşağı bakacak şekilde tutun ve tedavi ettiğiniz göze bir damla düşmesini sağlamak için şişeyi ortasından hafifçe sıkın. Şişenin sıkılması ve damlanın düşmesi arasında birkaç saniye gecikme olabileceğini lütfen unutmayın.

Çok fazla damla akmaması için şişeyi çok fazla sıkmayın. Uygulama sonrasında zeytin yeşili renkli koruyucu kapağı kapatın.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Topikal oftalmik kullanım ile ilgili olarak bu popülasyona ait bir bildirim bulunmamaktadır



Pediyatrik popülasyon:

RESTASİS Multi Doz'un etkinlik ve güvenirliliği 16 yaşın altındaki çocuklarda belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

RESTASİS Multi Doz'un etkinlik ve güvenliliği genç ve yaşlı hastalar arasında bir farklılık göstermemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Aktif veya řüphelenilen oküler veya perioküler enfeksiyonu olan hastalarda
- Bileřimindeki maddelerden herhangi birine karşı daha önceden aşırı duyarlılığı olduğu bilinen ya da şüphelenilen hastalarda
- Oküler veya perioküler malignitelerde veya premalign durumlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

RESTASİS Multi Doz sadece oftalmik kullanım içindir.

Emülsiyonun kontamine olmasını önlemek için şişenin ucu göze ya da herhangi bir yüzeye temas ettirilmemelidir.

Gözün zarar görmesini önlemek için şişenin ucu göze temas ettirilmemelidir.

Glokomu olan hastaların tedavisinde RESTASİS Multi Doz ile ilgili deneyim kısıtlıdır.

RESTASİS Multi Doz'un gözyaşı sekresyonunu azalttığı bilinen beta-blokörlerle bir arada kullanıldığı durumlarda dikkatli olunmalıdır.

Kortikosteroid içeren göz damlaları ile bir arada kullanıldığında, RESTASİS Multi Doz'un immün sistem üzerindeki etkisi güçlenebilir. Bu nedenle, kortikosteroidlerin RESTASİS Multi Doz ile birlikte uygulandığı durumlarda dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

RESTASİS Multi Doz oftalmik emülsiyon herpes keratit hikayesi olan hastalarda incelenmemiştir ve bu nedenle bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

RESTASİS Multi Doz, gözde kontakt lens varken uygulanmamalıdır. Tipik olarak gözyaşı yapımı azalmış olan hastalar kontakt lens taşımamalıdır. Eđer gözde kontakt lens var ise, emülsiyon uygulanmadan önce çıkarılmalıdır. RESTASİS Multi Doz oftalmik emülsiyon uygulamasından 15 dakika sonra lensler tekrar takılabilir.

RESTASİS Multi Doz'un etkililik ve güvenliliği 16 yaşın altındaki çocuklarda incelenmemiştir.

RESTASİS'in etkililik ve güvenliliği genç ve yaşlı hastalar arasında bir farklılık göstermemektedir.



Bağıışıklık sistemi üzerindeki etkileri: Siklosporinin de aralarında olduğu bağıışıklık sistemini etkileyen oftalmik ilaçlar, hastaların oküler enfeksiyonlara ve malignitelere karşı olan direncini etkileyebilir. Bu nedenle, düzenli göz muayenesi önerilir (örn. RESTASİS Multi Doz'un uzun yıllar kullanıldığı durumlarda en az 6 ayda bir). RESTASİS Multi Doz uygulamasını takiben oküler bakteriyel ya da fungal enfeksiyonlarda bir artış bildirilmemiştir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

RESTASİS Multi Doz suni gözyaşları ile birlikte kullanılabilir; preparatların damlatılmaları arasında 15 dakikalık bir süre bulunmalıdır.

RESTASİS Multi Doz'un kortikosteroid içeren göz ilaçları ile birlikte uygulanması siklosporinin bağıışıklık sistemi üzerindeki etkisini güçlendirebilir (bkz. bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlar ile ilgili olarak herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda RESTASİS Multi Doz kullanımı önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda RESTASİS Multi Doz kullanımı ile ilgili yeterli ve iyi-kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

İnsanlarda siklosporin oftalmik emülsiyon %0,05'in topikal oküler uygulamasını takiben, siklosporinin sistematik konsantrasyonları saptanabilir limitin altındadır (bkz. bölüm 5.2) ve maternal kullanımın ilaca fetal maruziyet ile sonuçlanması beklenmemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. (bkz. bölüm 5.3) İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

RESTASİS Multi Doz hamilelerde açıkça gerekmedikçe kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Siklosporin oral uygulamayı takiben anne sütüne geçmektedir. Siklosporinin yenidoğanlar/süt çocuklarında etkileri konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, siklosporin içeren göz damlalarının terapötik dozlarında, anne sütünde yeterli miktarda bulunması olası



değildir. Çocuk için emzirilmenin ve anne için de tedavinin yararı göz önünde bulundurularak, emzirmenin veya RESTASİS Multi Doz tedavisinin sonlandırılıp sonlandırılmayacağına dair bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Topikal oftalmik kullanım ile ilgili olarak insanda üreme yeteneği/fertiliteye etkisi bildirilmemiştir.

Erkek ve dişi sıçanlarda yapılan çalışmalarda, çiftleşme öncesi 9 hafta (erkek) ve 2 hafta (dişi) boyunca oral yolla verilen 15 mg/kg/gün dozda (vücut yüzey alanına göre uyarlanmış 0,001 mg/kg/gün'lük insan günlük dozunun yaklaşık 2.000 katı) siklosporinin fertilite üzerinde bir bozukluğa yol açmadığı gösterilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

RESTASİS Multi Doz, araç ve makine kullanma becerisi üzerinde orta derecede etkisi vardır. Bu tıbbi ürün, araç ve makine kullanma becerisini etkileyebilecek olan görmede geçici bulanıklık veya diğer görme bozukluklarına sebebiyet verebilir (bkz. bölüm 4.8). Hastalara, görüşleri düzelene kadar araç veya makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki istenmeyen etkiler klinik çalışmalarda ya da pazarlama sonrası deneyimde RESTASİS Multi Doz ile bildirilmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Göz hastalıkları

Çok yaygın: Gözde yanma

Yaygın: Konjunktival hiperemi, oküler akıntı, epifora (göz yaşarması), gözde ağrı, yabancı cisim hissi, kaşıntı, batma ve görme bozukluğu (sıklıkla bulanık görme), gözde iritasyon

Yaygın olmayan: Keratit, göz kapaklarında eritem, herpes simpleks keratit

Pazarlama sonrası deneyim

Pazarlama sonrası süreçte RESTASİS Multi Doz için aşağıdaki istenmeyen etkiler belirlenmiştir. Bu reaksiyonlar, bilinmeyen boyuttaki bir popülasyon tarafından gönüllü olarak bildirildiğinden, sıklıklarını belirlemek veya ilaç maruziyeti ile nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün olmamaktadır.

Bildirilen reaksiyonlar arasında; hipersensitivite (gözde şişme, ürtiker, nadir olarak ciddi anjiyoödem, yüzde şişme, dilde şişme, faringeal ödem ve dispne) ve gözün yüzeyel yaralanması (uygulama sırasında flakon ucunun göze değmesi sonucu) bulunmaktadır.



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

RESTASİS Multi Doz'un oftalmik kullanımı ile ilgili olarak insanlarda bir doz aşımı bildirilmemiştir. Doz aşımı olduğu düşünülen durumlarda genel semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Oftalmolojikler, diğer oftalmolojikler
ATC Kodu: S01XA18

RESTASİS Multi Doz %0,05 (siklosporin oftalmik emülsiyon), anti-inflamatuvar etkilere sahip topikal bir immünomodülatör olan siklosporin içermektedir.

Siklosporin (siklosporin A olarak da bilinmektedir), immünosupresan özellikleri olan bir siklik polipeptit immünomodülatördür. Hayvanlarda allojenik transplant sağkalımını, insanlarda da solid organ transplantasyonunun bütün tiplerinde greft sağkalımını anlamlı şekilde uzattığı gösterilmiştir.

Siklosporinin aynı zamanda antiinflamatuvar etkisinin de olduğu gösterilmiştir. Hayvan çalışmaları siklosporinin hücre aracılı reaksiyonların gelişimini inhibe ettiğini ortaya koymaktadır. Siklosporinin, interlökin 2 (IL-2) veya T-hücresi büyüme faktörü (TCGF) dahil pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini ve/veya salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Aynı zamanda antiinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak regüle ettiği bilinmektedir. Siklosporinin, hücre döngüsünün G0 veya G1 fazında bekleyen lenfositleri bloke ettiği gözükmemektedir. Mevcut bütün kayıtlar, siklosporinin lenfositler üzerinde spesifik ve geri döndürülebilir şekilde etki gösterdiğini ve hematopoezi depreşe etmediğini veya fagosit hücrelerinin fonksiyonu üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını ortaya koymaktadır.

Kuru göz hastalarında inflamatuvar immünolojik mekanizma olarak göz önünde bulundurulabilecek durumda oküler uygulamayı takiben siklosporin pasif olarak korneadaki ve konjonktivadaki T-lenfosit infiltratlarına absorbe olur ve kalsinürin fosfatazı inaktive eder. Siklosporin tarafından indüklenen kalsinürin inaktivasyonu, transkripsiyon faktörü NF-AT'nin defosforilasyonunu inhibe eder ve NF-AT'yi nükleusa translokasyonunu önler, bu da IL-2 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını bloke eder.

Orta ila şiddetli keratokonjonktivit sikkası olan yaklaşık 1.200 hasta üzerinde, dört adet çok merkezli, randomize, yeterli ve iyi kontrollü klinik çalışma yapılmıştır. Siklosporin oftalmik emülsiyon %0,05, oküler inflamasyon nedeniyle gözyaşı üretiminin baskılandığı varsayılan



hastalarda, altı ayda taşıyıcıya kıyasla 10 mm'lik Schirmer testinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar gösterilmiştir. Bu etki, siklosporin oftalmik emülsiyonun yaklaşık %15'inde, %0,05 ile tedavi edilen hastalarda ve taşıyıcı ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %5'inde görülmüştür. Halihazırda topikal anti-inflamatuvar ilaçlar veya punktal tıkaçlar kullanan hastalarda artan gözyaşı üretimi görülmemiştir.

%0,05'lik siklosporin oftalmik emülsiyon uygulamasının ardından bakteriyel veya fungal oküler enfeksiyonlarda artış bildirilmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Göze uygulanan RESTASİS Multi Doz sonrasında kandaki siklosporin A konsantrasyonları spesifik yüksek basınçlı sıvı kromatografisi-kitle spektrometri deneyi ile ölçülmüştür. İnsanda, RESTASİS Multi Doz %0,05'in günde iki kez 12 ay süreyle topikal olarak uygulanmasından sonra, siklosporinin kan konsantrasyonlarının 0,1 ng/mL'lik saptama sınırının altında olduğu bulunmuştur. RESTASİS Multi Doz %0,05 oftalmik emülsiyonun 12 aylık tedavisi sırasında kanda herhangi bir ilaç birikimi saptanmamıştır.

Oküler uygulama ile ilgili olarak emilim, dağılım, biyotransformasyon ve eliminasyon verileri bildirilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Teratojenite:

Pre ve postnatal mortalite artışı, fetal ağırlıktaki azalma ve iskelet gerilikleri ile de gösterildiği üzere maternal olarak toksik dozlarda (sıçanlarda 30 mg/kg/gün ve tavşanlarda 100 mg/kg/gün) alınan siklosporin oral çözelti, (USP) teratojeniktir. Bu dozlar, 60 kg'lık bir insanın her iki gözüne günde iki kez damlatılan birer damla (yaklaşık 28 mcL) siklosporin oftalmik emülsiyon %0,05 şeklinde önerilen günlük insan dozunun (0,001 mg/kg/gün), tamamının emildiği varsayıldığında, sırasıyla 5.000 ve 32.000 katıdır (vücut yüzey alanına göre uyarlanmıştır). Organogenez döneminde sırasıyla 17 mg/kg/gün veya 30 mg/kg/gün oral doza kadar siklosporin alan sıçanlarda veya tavşanlarda embriyofetal toksisite kanıtı gözlenmemiştir. Sıçanlardaki ve tavşanlardaki bu dozlar, önerilen günlük insan dozunun sırasıyla 3.000 ve 10.000 katıdır (vücut yüzey alanına göre uyarlanmıştır).

Gebeliğin 15. gününden, postpartum 21. güne kadar, sıçanlara uygulanan 45 mg/kg/gün siklosporinin oral yolla verilen bir dozunda, maternal toksisite ve yavrularda, postnatal mortalitede bir artış görüldü. Bu doz, dozun tamamının emildiği varsayıldığında vücut yüzey alanına göre uyarlanmış önerilen günlük insan dozunun (tüm dozun emildiği varsayıldığında vücut yüzey alanına göre uyarlanmıştır) 7.000 katıdır. 15 mg/kg/gün (önerilen günlük insan dozunun 2.000 katı) oral dozlarına kadar dişilerde veya yavrularda herhangi bir istenmeyen etki gözlenmemiştir.

Karsinojenite:

Erkek ve dişi fareler ve sıçanlarda sistemik karsinojenite çalışmaları yürütülmüştür. 78 haftalık oral (diyet) fare çalışmasında, 1, 4 ve 16 mg/kg/gün dozlarında, dişilerde lenfositik lenfomaya yönelik istatistiksel olarak anlamlı bir eğilim kanıtı bulunmuştur ve orta-do-



erkeklerde hepatoselüler karsinomların insidansı, kontrol değerine kıyasla anlamlı oranda yüksek olmuştur.

0, 5, 2 ve 8 mg/kg/gün düzeylerinde yürütülen 24-aylık oral (beslenme) sıçan çalışmasında, pankreatik adacık hücresi adenomları, düşük doz düzeyinde kontrol oranına kıyasla anlamlı oranda fazla bulunmuştur. Hepatoselüler karsinomlar ve pankreatik adacık hücresi adenomları dozla ilişkili bulunmamıştır. Fare ve sıçanlardaki düşük dozlar, 60 kg'lık bir bireyin her iki gözüne günde iki kez birer damla (yaklaşık 28 mcl) %0,05 RESTASİS Multi Doz şeklinde olan önerilen günlük insan dozunun (0,001 mg/kg/gün), tamamının emildiği varsayıldığında, yaklaşık 80 katıdır (vücut yüzey alanına göre uyarlanmıştır).

Mutajenez:

Siklosporin, Ames Testinde, V79-HGPRT Testinde, fare ve Çin hamsterlarında yapılan mikronükleus testinde, Çin hamsterı kemik iliğinde yapılan kromozom-anomalisi testlerinde, fare dominant letal tahlilinde ve tedavi alan farenin sperminde yapılan DNA-onarım testinde mutajenik/genotoksik olarak bulunmamıştır. *In vitro* ortamda insan lenfositleri kullanılarak yapılan ve siklosporin kaynaklı kardeş kromatid değişimi (SCE) indüksiyonunun analiz edildiği bir çalışmada pozitif etkiye (yani, SCE indüksiyonu) işaret edilmiştir.

Fertilitenin Bozulması:

Erkek ve dişi sıçanlarda yapılan çalışmalarda, çiftleşme öncesi 9 hafta (erkek) ve 2 hafta (dişi) boyunca oral yolla verilen 15 mg/kg/gün dozda (vücut yüzey alanına göre uyarlanmış 0,001 mg/kg/gün'lük insan günlük dozunun yaklaşık 2.000 katı) siklosporinin fertilite üzerinde bir bozukluğa yol açmadığı gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Gliserin
Hintyağı
Polisorbat 80 (sığır kaynaklı)
Karbomer Kopolimer Tip A
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay



6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Dondurmayınız. Açıldıktan sonra 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanması koşulu ile 30 gün içerisinde kullanılmalıdır. Açıldıktan 30 gün sonra şişede kalan çözelti kullanılmadan atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

RESTASİS Multi Doz oftalmik emülsiyon, bir şişe ve bir dağıtıcıdan oluşan steril, koruyucu içermeyen çok dozlu kap kapak sistemi içinde ambalajlanmıştır. Her kap kapak sistemi; beyaz opak bir LDPE şişe, tek yönlü valf ve hava filtresine sahip beyaz opak bir polipropilen üst kısım, zeytin yeşili rengi bir polipropilen koruyucu kapak ve renkli kapağın üzerinde tek kullanımlık şeffaf bir dış kapak içerir.

10 mL'lik şişede 7 mL.

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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AbbVie Tıbbi İlaçlar San. ve Tic. Ltd. Şti.
Barbaros Mah. Begonya Sk. Nidakule Ataşehir
Batı Blok No: 1 İç Kapı No: 33
Ataşehir/İstanbul

Tel: (0216) 633 23 10

Faks: (0216) 425 09 69

8. RUHSAT NUMARASI

2025/635

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.12.2025

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

