

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenilirlik 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

ARTİSS 2 mL Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Enjektör

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bileşen 1:

Yapıştırıcı protein çözeltisi

- İnsan fibrinojeni (pıhtılaşabilir protein) 91 mg⁽¹⁾/mL
- Aprotinin (sentetik) 3000 KIU⁽²⁾/mL

Bileşen 2:

Trombin çözeltisi

- İnsan trombini 4 IU⁽³⁾/mL
- Kalsiyum klorür dihidrat 40 mikromol/mL

⁽¹⁾ 96-125 mg/mL toplam konsantrasyondaki protein içinde

⁽²⁾ 1 EPU (Avrupa Farmakope Ünitesi), 1800 KIU'ye (Kallidinogenaz İnaktivatör Ünitesi) karşılık gelir.

⁽³⁾ Trombin aktivitesi, trombin için geçerli WHO Uluslararası Standardı kullanılarak hesaplanmıştır.

Önceden doldurulmuş, çift bölmeli enjektör, bölmelerden birinde derin dondurulmuş 1 mL yapıştırıcı protein çözeltisi (aprotininli), diğerinde ise derin dondurulmuş 1 mL trombin çözeltisi (kalsiyum klorür dihidratlı) içerir. Bölmeler içerisindeki çözeltiler karıştırıldığında 2 mL kullanıma hazır çözelti oluşur.

Çift bölmeli enjektörün içeriği karıştırıldıktan sonra 2 mL

Bileşen 1: Yapıştırıcı protein çözeltisi

İnsan fibrinojeni (pıhtılaşabilir protein) 91mg
Aprotinin (sentetik) 3000 KIU

Bileşen 2: Trombin çözeltisi

İnsan trombini 4 IU
Kalsiyum klorür dihidrat 40 mikromol

ARTİSS 0,6-5 IU/mL kadar insan fibrinojeni ile birlikte saflaştırılmış insan faktör XIII'ü içerir.

Yardımcı madde(ler):

ARTİSS 2 mL, her mililitresinde 80,5 µmol/mL (1,85 mg/mL) olmak üzere toplam 161 µmol (3,7 mg) sodyum içerir.



Polisorbat 80

0,6-1,9 mg/mL

Yardımcı maddeler için, bkz. Bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Doku yapıştırıcı çözeltiler

Derin dondurulmuş

Renksiz ya da soluk sarı renkli, berrak ya da hafifçe bulanık çözeltiler.

Bileşen 1, Yapıştırıcı protein çözeltisi: pH 6,5 – 8

Bileşen 2, Trombin çözeltisi: pH 6 – 8

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ARTİSS, plastik, rekonstrüktif ve yanık cerrahisinde sütür veya zımba yerine ya da bunlara ek olarak subkutan dokunun yapıştırılması / sızdırmazlığının sağlanmasında doku yapıştırıcı olarak endikedir (Bkz. Bölüm 5.1).

Buna ek olarak ARTİSS, subkutan doku yüzeyinde hemostaza yardımcı olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

ARTİSS sadece hastanede kullanım içindir. Yalnızca ARTİSS kullanımı konusunda eğitim almış, deneyimli cerrahlar tarafından kullanılmalıdır.

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Uygulanacak ARTİSS miktarı ve uygulama sıklığı her zaman için hastanın altta yatan klinik gereksinimine göre belirlenmelidir.

Uygulanacak dozu, sadece bunlarla sınırlı olmamakla beraber, cerrahi girişimin şekli, alanın büyüklüğü, uygulama şekli ve uygulama sayısı belirler.

Ürünün uygulanması tedaviyi uygulayan hekim tarafından bireysel olarak belirlenmelidir. Klinik çalışmalarda 0,2 ile 12 mL arasında değişen bireysel dozlar kullanılmıştır. Bazı prosedürler için (örn., geniş yanık alanlarının sızdırmazlığının sağlanması için yapılanlar) daha yüksek hacimler gerekebilir.

Tedavi başlangıcında seçilen anatomik alana veya hedef yüzeye uygulanacak ürün miktarı belirlenen uygulama alanını tamamen kaplamaya yetecek miktarda olmalıdır. Gerekirse, daha önce tedavinin uygulanmadığı küçük alanlarda uygulama tekrarlanabilir. Ancak ARTİSS polimerize olmuş bir tabakaya yapışmayacağından, daha önceden polimerize olmuş bir ARTİSS tabakası üzerine yeniden uygulanmasından kaçınılmalıdır.

İlk uygulamanın, belirlenen uygulama alanını tamamen kaplaması önerilir.

Yapıştırılacak yüzeyler için bir rehber olmak üzere 1 kutu ARTİSS 2 mL (1 mL yapıştırıcı protein çözeltisi artı 1 mL trombin çözeltisi) en az 10 cm² lik bir alan için yeterli olacaktır.

Deri greftinin yara yatağına ARTİSS uygulandıktan hemen sonra yerleştirilmesi gerekir. Polimerizasyon gerçekleşmeden greftin manipüle edilerek pozisyon verilmesi için cerrahın 60



saniye kadar süresi vardır. ARTİSS'in tam olarak işlevini görerek flep veya grefti alttaki dokuya sıkıca yapıştırdığından emin olmak için flep veya grefte istediğiniz pozisyonu verdikten sonra, hafifçe baskı uygulayarak en az 3 dakika bu pozisyonda sabit tutunuz.

Kullanılacak ARTİSS dozu, kaplanacak alanının genişliğine göre değişir. 2 mL'lik ARTİSS'in spreyleme yöntemi ile uygulanmasıyla doku yapışması sağlanabilecek alanın büyüklüğü yaklaşık 100 cm²dir.

Aşırı granülasyon dokusunun oluşumunun önlenmesi ve katılaşmış fibrin yapıştırıcının yavaş yavaş absorpsiyonu için karıştırılmış yapıştırıcı protein - trombin çözeltisinin sadece ince bir tabaka halinde uygulanması gerekir.

Uygulama şekli:

Epilezyonel (topikal) kullanım içindir. Enjekte edilmemelidir.

ARTİSS'in laparoskopik cerrahide kullanımı önerilmez. Yalnızca açık cerrahide, subkutan tabakalar üzerinde kullanım içindir.

ARTİSS'in optimum güvenli kullanımını garantilemek için, ürünün maksimum 2 bar (28,5 psi) basınç uygulayan bir basınç regülatörlü spreyleme cihazıyla kullanılması önerilir.

ARTİSS uygulamadan önce, yara yüzeyinin standart teknikler ile kurutulması (örn. belirli aralarla kompres ya da gazlı bez uygulama, aspirasyon cihazlarının kullanımı) gerekmektedir. Bölgenin kurutulması için basınçlı hava veya gaz kullanmayınız.

ARTİSS sadece görünen uygulama alanlarına spreylenebilir.

ARTİSS yalnızca Bölüm 6.6'da tarif edildiği şekilde kullanıma hazırlanmalı ve bu ürünle kullanılması önerilen cihazlar aracılığıyla Bölüm 6.6'da anlatılan şekilde uygulanmalıdır.

Spreyleme yöntemiyle kullanımda, spesifik olarak cerrahi girişimin türüne göre gereken basınç ve dokuya uzaklık ile uygulama uçlarının uzunluğu için Bölüm 4.4 ve Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Epilezyonel (topikal) yoldan uygulanarak yerel etki göstermek amacıyla geliştirilmiştir. Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozaj ayarlamasına yönelik bir çalışma bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Bölüm 5.1'de bu popülasyonda kullanımıyla ilgili mevcut bilgiler verilmektedir, ancak pozolojiyle ilgili bir öneride bulunulmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Klinik çalışmalarda ARTİSS 65 yaşından yaşlı hastalarda uygulanmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- ARTİSS cerrahi yaranın kapatılmasında kullanılan deri sütürlerinin yerine kullanılamaz.
- ARTİSS'in yoğun ve basınçlı arteriyel veya venöz kanamalarda tek başına kullanımı endike değildir.



- ARTİSS, bu endikasyonlarda kullanımını destekleyecek veri olmadığından sinir cerrahisinde ve gastrointestinal anastomozlar veya vasküler anastomozlarda sütür desteği olarak kullanılmamalıdır.
- Laparoskopik cerrahide kullanılmamalıdır.
- ARTİSS, hiçbir şekilde intravasküler olarak uygulanmamalıdır.
- ARTİSS içeriğindeki aktif veya yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir. Aprotinin ya da sığır proteinine karşı alerji durumunda kullanılmamalıdır (ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ARTİSS, insan plazmasından üretilmiştir. İnsan plazmasından üretilen preparatlar, örneğin virüsler ve teorik olarak Creutzfeldt-Jacobs (CJD) etkeni gibi, hastalıklara yol açabilecek enfeksiyon etkenleri içerebilir. Bu durum bilinmeyen ya da yeni ortaya çıkan virüslerle diğer patojenler için de geçerlidir. İnsan kanı veya plazmasından hazırlanan tıbbi ürünlerin kullanımından kaynaklanan enfeksiyonların önüne geçmek için alınan standart önlemler, donörlerin seçilmesini, münferit kan bağışlarının ve plazma havuzlarının belli enfeksiyon belirteçleri açısından izlenmesini ve üretim sürecine virüslerin etkisizleştirilmesi / uzaklaştırılması için etkili basamakları dahil etmeyi kapsamaktadır. Buna karşın, insan kanı veya plazmasından hazırlanan ürünler uygulandığında enfeksiyöz ajanların geçiş olasılığı tümüyle bertaraf edilememektedir. Bu ürünlerde henüz bilinmeyen ya da yeni ortaya çıkan virüslerin ya da diğer patojenlerin bulunma olasılığı da mevcuttur.

Alınan önlemlerin insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV) gibi zarflı virüsler ile hepatit A virüsü (HAV) gibi zarfsız virüsler için etkili olduğu düşünülmektedir.

Alınan önlemlerin Parvovirüs B19 gibi bazı zarfsız virüsleri uzaklaştırmak ya da inaktive etmek için etkisi ise kısıtlıdır. Parvovirus B19 virüsü en ciddi olarak gebe kadınları (fetusta enfeksiyona neden olabilmektedir) , immün yetmezlikli hastaları veya artmış eritropoezi olan hastaları (örn. hemolitik anemi durumu) etkilemektedir.

Sadece epilezyonel kullanım içindir. İntravasküler uygulamayınız. ARTİSS'in intravasküler olarak uygulanması durumunda yaşamı tehdit eden tromboembolik olaylar gelişebilir.

ARTİSS'in yumuşak dokuya enjeksiyonu lokal doku hasarı riski içermektedir.

Fibrin yapıştırıcılar basınçlı hava veya gaz ile kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

- Basınçlı hava veya gaz kullanılarak yapılan herhangi bir uygulamada yaşamı tehdit edebilecek ya da ölümcül olabilecek boyutlarda hava veya gaz embolisi, doku yırtılması veya kompresyona neden olan gaz sıkışması riski bulunmaktadır.
- **ARTİSS, ince bir tabaka oluşturacak şekilde uygulanmalıdır. Aşırı pıhtı kalınlığı ürünün etkililiğini ve yara iyileşmesi sürecini olumsuz etkileyebilir.**
- **Fibrin yapıştırıcıların uygulanması için basınç regülatörü içeren sprey cihazlarının kullanımı ile yaşamı tehdit eden/ölümcül hava veya gaz embolisi vakaları görülmüştür. Bu olayların sprey cihazının önerilen basınçlardan daha yüksek basınçta ve/veya doku yüzeyine yakın olarak kullanımıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Riskin fibrin yapıştırıcıların, CO₂'le spreylenmesine kıyasla havayla spreylendiğinde daha yüksek**



olduğu düşünölmektedir ve bu nedenle ARTİSS açık vара cerrahisinde spreylenecek kullanıldığında risk gözardı edilemez.

- **ARTİSS'i spreу cihazı kullanarak uygularken, spreу cihazı üreticisi tarafından önerilen basınç aralığı dahilinde bir basınç kullanıldığında emin olunuz (basınç ve püskürtme uzaklıkları için Bölüm 6.6'daki tabloya bakınız).**
- **ARTİSS'in spreу cihazı ile uygulanması yöntemi, yalnızca cihazın üreticisi tarafından önerilen püskürtme uzaklığının kesin olarak değerlendirilmesi mümkün olduğunda kullanılmalıdır. Önerilen uzaklıktan daha yakından spreyleme yapmayınız.**
- **ARTİSS'i spreу cihazı kullanarak uygularken, hava veya gaz embolisi oluşma ihtimali nedeniyle kan basıncı, nabız, oksijen satürasyonu ve solunum sonu (end-tidal) CO₂ düzeylerindeki değışimler izlenmelidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.2).**
- ARTİSS, kapalı vücut alanlarında Easy Spray / Spray Set sistemiyle kullanılmamalıdır.
- ARTİSS'i uygulamak için yalnızca CE işaretli uygulama cihazları kullanınız.
- Bu ürünle birlikte aksesuar uçları kullanırken, bunlara ait kullanım talimatlarına uyulmalıdır.

ARTİSS, yapıştırıcının hızla pıhtılaşmasının gerektiği durumlarda hemostaz ve sızdırmazlığın sağlanması için endike değildir. Özellikle vasküler anastomozların sızdırmazlığının hızla sağlanması gereken kardiyovasküler prosedürlerde ARTİSS kullanılmamalıdır.

ARTİSS beyin cerrahisinde ve gastrointestinal anastomozlar veya vasküler anastomozlar için sütür desteği olarak kullanım için, bu endikasyonları destekleyecek veri mevcut olmadığından, endike değildir.

Vücudun istenmeyen bölgelerinde doku yapışıklıklarının önlenmesi için, ARTİSS uygulamasından önce uygulama yapılacak alanın dışındaki bölgelerin yeteri kadar korunmasına / örtülmesine dikkat edilmelidir.

Okside selüloz içeren preparatlar ARTİSS'in etkililiğini azaltır ve taşıyıcı materyal olarak kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 6.2).

Herhangi bir protein ürününde olduğu gibi, alerjik tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları mümkündür. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının belirtileri arasında kurdeşen, yaygın ürtiker, göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum, hipotansiyon ve anafilaksi bulunur. Bu semptomlar ortaya çıkarsa uygulama derhal durdurulmalıdır.

ARTİSS aprotinin içermektedir. Aprotinin varlığına bağlı olarak dikkatli bir lokal uygulamada dahi anaflaktik reaksiyon riski vardır. Önceki uygulama iyi tolere edilmiş olsa bile daha önceden maruziyetin olduğu durumlarda risk daha yüksek görünmektedir. Bu nedenle aprotinin veya aprotinin içeren ürünün herhangi bir uygulaması hasta kayıtlarına işlenmelidir.

Sentetik aprotinin yapısal olarak sığır aprotinini ile aynı olduğundan, sığır proteinlerine alerjisi olanlarda ARTİSS kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir.

Anafilaktik / anafilaktoid ya da şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları görüldüğünde uygulama durdurulmalıdır. Eğer mümkünse, uygulanmış polimerize ürün cerrahi bölgeden temizlenmelidir. Bir anafilaktik reaksiyon durumunda anında müdahalede bulunabilmek için uygun medikal tedaviler ve şartlar mevcut olmalıdır. En güncel acil önlemler alınmalıdır.

Şok durumunda, standart şok tedavisi uygulanmalıdır.

Hasta ile ürün serisi arasındaki bağıntıyı koruyabilmek amacıyla hastaya her ARTİSS uygulamasında ürünün ismi ve seri numarasının kaydedilmesi önemle tavsiye edilmektedir.



ARTİSS, her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, yani aslında “sodyum içermez”.

Polisorbat 80, temas dermatiti gibi yerel deri iritasyonuna neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ARTİSS ile formal etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Benzer veya karşılaştırılabilir ürünler veya trombin çözeltileri alkol, iyot ya da ağır metal iyonları içeren çözeltilere maruziyet sonrasında (örn. antiseptik çözeltilerle) denatüre olabilir. Ürünü uygulamadan önce bu maddelerin mümkün olan en geniş bir şekilde uzaklaştırılması gerekir. Ürünün performansını etkileyebilecek maddeler için Bölüm 4.4 ya da Bölüm 6.2'ye bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ARTİSS'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Fibrin yapıştırıcılar/hemostatiklerin gebe kadınlarda kullanıldığındaki güvenliliği kontrollü klinik çalışmalarla gösterilmemiştir. Hayvan çalışmaları da gerçekleştirilmemiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlara kesinlikle gerekli olmadıkça uygulanmamalıdır.

Parvovirüs B19 enfeksiyonu açısından Bölüm 4.4'e bakınız.

Laktasyon dönemi

Fibrin yapıştırıcılar/hemostatiklerin emzirme döneminde kadınlarda kullanıldığındaki güvenliliği kontrollü klinik çalışmalarla gösterilmemiştir. Hayvan çalışmaları da gerçekleştirilmemiştir. Laktasyon döneminde kesinlikle gerekli olmadıkça uygulanmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan üreme çalışmaları yürütülmemiştir. ARTİSS'in insanlardaki üreme yeteneği / fertiliteyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ARTİSS'in araç veya makine kullanımı üzerindeki etkileri hakkında hiçbir bilgi yoktur (Bu, ürünün sadece “hastane” ürünü olması nedeniyle, yani sağlık mesleği mensupları tarafından sadece cerrahi operasyonlar sırasında kullanılmalıdır).



4.8. İstenmeyen etkiler

İntravasküler enjeksiyonu tromboembolik olaylara ve dissemine intravasküler koagülasyona (DIC) neden olabilir ve aynı zamanda anaflaktik reaksiyon riski de vardır (bkz. Bölüm 4.4).

Fibrin yapıştırıcılar/hemostatiklerle tedavi edilen hastalarda seyrek olarak aşırı duyarlılık veya alerjik reaksiyonlar (anjioödem, uygulama yerinde yanma ve batma, bradikardi, bronkospazm, üşüme/ürperme, dispne, yüz ve boyunda kızarma (flushing), yaygın ürtiker, baş ağrısı, ürtiker, hipotansiyon, letarji, bulantı, kaşıntı, huzursuzluk, taşikardi, göğüste baskı hissi, karıncalanma, kusma, hırıltılı solunum gibi belirtileri olabilen) ortaya çıkabilir.

İzole olgularda bu reaksiyonlar şiddetli anafilaksiye kadar ilerlemiştir. Bu reaksiyonlar özellikle preparat ile tekrarlanan uygulamalarda ya da aprotinine (bkz. Bölüm 4.4) veya ürünün bileşimdeki diğer maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalara uygulandığında görülebilir.

ARTİSS ile ilk tedavi iyi tolere edilmiş olsa bile, ARTİSS'in sonraki uygulanmaları ya da sistemik aprotinin uygulanması ağır anaflaktik reaksiyonlarla sonuçlanabilir.

Seyrek olarak fibrin yapıştırıcıların bileşenlerine karşı antikorlar gelişebilir.

Bulaşıcı ajanlar ile ilgili güvenilirlik için Bölüm 4.4'e bakınız.

Basınçlı hava veya gazlı cihazlar kullanıldığında, yaşamı tehdit eden/ölümcül hava veya gaz embolisi görülmüştür; bunun sprey cihazının uygun olmayan şekilde kullanılmasıyla (örneğin tavsiye edilenden daha yüksek basınçla ve doku yüzeyine çok yakın) ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Aşağıda özetlenen advers reaksiyonlar klinik çalışmalarda veya Baxter Fibrin Yapıştırıcıları ile pazarlama sonrası deneyimlerinde (advers olay tablosunda ^P ile işaretli) bildirilmiştir.

Bu advers reaksiyonların bilinen sıklığı, eksize edilmiş yanık yaralarının deri grefti ile tedavi edilmesi için ARTİSS kullanılan 138 hastada yapılan kontrollü bir klinik çalışmanın verilerine göre hesaplanmıştır. Klinik çalışmada görülen bu olayların hiçbiri ciddi olarak sınıflandırılmamıştır.

Advers ilaç reaksiyonları ve sıklıkları aşağıda özetlenmiştir:

Sıklık aşağıdaki kriterlere göre değerlendirilmiştir.

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).

Sistem organ sınıfı (SOC)/Sıklık	Tercih Edilen MedDRA Terimi	Sıklığı
Vasküler hastalıklar	Sprey cihazının uygun olmayan şekilde kullanılması nedeniyle oluşan hava embolisi ^P (bkz. Bölüm 4.4)	Bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Kaşıntı	Yaygın
	Dermal kist	Yaygın olmayan
Yaralanma ve zehirlenme	Deri grefti reddi	Yaygın

^P Baxter Fibrin Yapıştırıcılar ile pazarlama sonrası deneyimlerde görülen advers olaylar.



Sınıf etkileri

Fibrin doku yapıştırıcılar / hemostatik ürün sınıfından ürünler ile ilişkilendirilen diğer advers etkiler arasında şunlar bulunmaktadır: Uygulama bölgesinde iritasyon, göğüste rahatsızlık hissi, titreme/ürperme, baş ağrısı, letarji, yerinde duramama/huzursuzluk ve kusma gibi belirtilerle kendini gösteren aşırı duyarlılık reaksiyonları.

Sınıfa özgü diğer reaksiyonlar şunlardır: Anafilaktik reaksiyon, bradikardi, taşikardi, hipotansiyon, hematoma, dispne, bulantı, ürtiker, yüzde ve boyunda kızarıklık (flushing), iyileşmede gecikme, ödem, ateş ve seroma.

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; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Herhangi bir doz aşımı vakası bildirimi bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grubu: Lokal hemostatikler, ATC kodu: B02BC30

ARTİSS, yanarak ya da diğer nedenlerle hasar görmüş alanlara deri greftlerinin sabitlenmesinde sütür veya zimba yerine kullanılabilir. ARTİSS, sütür ya da zimba kullanıldığında postoperatif hematoma ya da seroma oluşumu açısından tatmin edici yanıt alınamayacağı düşünülen durumlarda, deri fleplerinin yapıştırılması ve sızdırmazlığının sağlanması için sütür ya da zimbaya yardımcı olarak kullanılabilir.

Fibrin adezyon sistemi, fizyolojik kan pıhtılaşmasının son dönemini başlatır. Fibrinojenin fibrin monomerleri ve fibrinopeptidlere parçalanmasıyla fibrinojenin fibrine dönüşümü gerçekleşir. Fibrin monomerleri biraraya toplanır ve bir fibrin pıhtısı oluşur. Trombinin etkisiyle faktör XIII'den aktive olan faktör XIIIa, fibrini çapraz bağlar. Fibrinojenin dönüşümü ve fibrinin çapraz bağlanması için kalsiyum iyonları gereklidir.

Yarada iyileşme süreci ilerlerken, plazmin uyarısıyla fibrinolitik aktivite artar ve fibrinin fibrin yıkım ürünlerine dönüşümü başlar. Fibrinin proteolitik yıkımı anti-fibrinolitiklerce inhibe edilir. ARTİSS (donmuş formu) bileşiminde bulunan aprotinin bir anti-fibrinolitik olarak pıhtının prematür yıkımını önler.

Etkililiği kanıtlamak için gerçekleştirilen *in vivo* çalışmalarda hastaların durumunu mümkün olduğunca yansıtan bir hayvan modeli seçilmiştir. Çalışmalarda ARTİSS (donmuş ve liyofilize formları) otolog split deri greftleri ve mesh greftleri sızdırmazlığının sağlanmasında etkili olarak bulunmuştur.

Prospektif, randomize, kontrollü çok merkezli bir klinik çalışmada ARTİSS'in (donmuş formu) yanıklı hastalarda kısmi kalınlıkta (split thickness) tabakalı deri greftlerinin sabitlenmesindeki etkililiği araştırılmıştır. Toplam 138 hastanın hepsinde karşılaştırılabilir iki test alanı tanımlanmıştır. Test alanlarından birinde deri grefti ARTİSS kullanılarak sabitleştirilmiş, diğerinde ise sabitleştirmede zimba kullanılmıştır (kontrol). Fotoğraflara bakarak



değerlendirmeyi yapanların hangi tedavinin kullanıldığını bilmediği bir değerlendirici grubu tarafından, ARTİSS'in, primer sonlanma noktası olarak seçilen yirmi sekizinci (28) gündeki tam yara kapanması açısından zımbalardan daha düşük etkinlikte olmadığı bulunmuştur. Primer sonlanma noktasında başarı oranları ARTİSS (donmuş formu) ile %43,3 (55/127) iken, bu oran zımbayla tedavi görenlerde %37 (47/127) olarak bulunmuştur.

İkincil sonlanma noktası olan birinci gündeki hematoma/seroma oluşumu insidansı ve boyutu açısından ARTİSS anlamlı düzeylerde daha düşük bulunmuştur (hem insidans hem de boyut açısından $p < 0,0001$). Yirmi sekizinci (28) gündeki kapanan yara alanı yanında beşinci (5) gündeki insidans ve engraftman alanı açısından ve on dördüncü (14) gündeki yara kapanması açısından iki tedavi biçimi arasında fark bulunamamıştır. ARTİSS hasta tatmini açısından da zımba uygulamasına üstün bulunmuş ($p < 0,0001$) ve hastalar ARTİSS ile duyacakları ağrı konusunda, zımbayla duyacaklarına göre anlamlı düzeyde daha az endişelenmişlerdir ($p < 0,0001$). Dahası ARTİSS, araştırmacıların değerlendirmesine göre greftin yapışmasının kalitesi, sabitleme yöntemi tercihi ve sabitlenen greftten tatmin ile iyileşmenin toplam kalitesi ve toplam iyileşme oranı açısından da zımba ile tedaviye göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeylerde üstün bulunmuştur ($p < 0,0001$).

Bu çalışmada yaşları 1,1 ile 18 arası değişen otuzüç (37) pediyatrik hasta değerlendirilmiştir. Hastalardan on sekizi (18) 6 yaşında veya daha küçüktür.

Klinik çalışmalarda pediyatrik ve erişkin hastalarda kullanılan dozlar aynı olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

ARTİSS yalnızca epilezyonel kullanım için tasarlanmıştır. İntravasküler uygulama kontrendikedir. Dolayısıyla insanda intravasküler farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.

Değişik türden laboratuvar hayvanlarında farmakokinetik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir.

Fibrin yapıştırıcılar/hemostatikler endojen fibrin ile aynı yolla yani fibrinoliz ve fagositoz yoluyla metabolize olurlar.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

ARTİSS (trombin 4 IU/mL) ile klinik öncesi güvenlilik verisi bulunmamaktadır. Trombini 4 IU/mL düzeyinde içeren ürünleri temsil etmesi açısından 500 IU/mL trombin içeren fibrin yapıştırıcılarla toksisite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Sıçan ve tavşanlarda yapılan tek doz toksisite çalışmalarında fibrin doku yapıştırıcı VH S/D (500 IU/mL) akut toksisiteye neden olmamıştır. Fibrin doku yapıştırıcı VH S/D (500 IU/mL) aynı zamanda sıçan ve tavşanlar ile *in vitro* insan fibroblast kültürlerinde yara iyileşme sürecinde iyi tolere edilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Bileşen 1: Yapıştırıcı Protein Çözeltisi

- İnsan Albumin çözeltisi
- L-Histidin
- Niyasinamid
- Polisorbat 80 (Tween 80)
- Sodyum Sitrat Dihidrat
- Enjeksiyonluk Su



Bileşen 2: Trombin Çözeltisi

- İnsan Albumin çözeltisi
- Sodyum Klorür
- Enjeksiyonluk Su

6.2. Geçimsizlikler

Diğer tıbbi ürünlerle geçimlilik çalışmaları yapılmadığından diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır. ARTİSS'in etkililiğini azaltabileceğinden okside selüloz içeren preparatlar taşıyıcı materyal olarak kullanılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Dondurulmuş olarak ($\leq -20^{\circ}\text{C}$) saklayınız ve transfer ediniz.

Işıktan korumak için enjektörü karton dış kutusu içinde saklayınız.

Ambalajı açılmamış şekilde oda sıcaklığında çözölmüş ürünler kontrollü oda sıcaklığında ($+25^{\circ}\text{C}$ 'yi geçmeyecek şekilde) 14 güne kadar saklanabilir. Bir kez çözüldükten sonra yeniden dondurmuyunuz ya da buzdolabında saklamayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ARTİSS'in kutusu içinde; iki torbayla ambalajlanmış önceden doldurulmuş, tek kullanımlık çift hazneli polipropilen bir enjektör ile bu enjektörün ucunu kapatan kapağı ve 2 birleştirme parçası ile 4 uygulama kanülü içeren bir cihaz seti bulunur.

1 mL Yapıştırıcı Protein Çözeltisi ve 1 mL Trombin Çözeltisi tek kullanımlık çift hazneli polipropilen enjektör içinde yer alır.

Ürünün uygulanması için diğer aksesuarlar BAXTER'dan temin edilebilir.

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

Genel

- ARTİSS uygulamasından önce, istenmeyen bölgelerde doku yapışmasını önlemek için tedavi edilecek alan dışındaki vücudun tüm kısımları kapatılmalıdır.
- ARTİSS'in yapışmasını önlemek için temastan önce eldiven ve aletler serum fizyolojik ile ıslatılmalıdır.
- Yapıştırılacak yüzeyler için bir rehber olmak üzere 1 kutu ARTİSS 2 mL (1 mL yapıştırıcı protein çözeltisi artı 1 mL trombin çözeltisi) en az 10 cm^2 lik bir alan için yeterli olacaktır.
- Kullanılacak ARTİSS dozu, kaplanacak alanının genişliğine göre değişir.
- ARTİSS'in iki bileşenini (yapıştırıcı protein çözeltisi ve trombin çözeltisi) ayrı ayrı UYGULAMAYIN. Her iki bileşen birlikte uygulanmalıdır.
- ARTİSS'i, 37°C üzerindeki sıcaklıklara MARUZ BIRAKMAYIN. Çözme/ısıtma için mikrodalga fırın KULLANMAYIN.
- Ürünü elleriniz arasında tutarak çözmeye ÇALIŞMAYIN.
- Tamamen çözölmeden ve $33^{\circ}\text{C} - 37^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar ısıtılmadan ARTİSS'i KULLANMAYIN.
- Şırınganın koruyucu kapağını yalnızca çözdürme ve ısıtma işlemi tamamlandığında çıkarın. Koruyucu kapağın şırıngadan çıkarılmasını kolaylaştırmak için kapağı ileri-geri hareket ettirerek sallayın, ardından koruyucu kapağı şırıngadan çekip çıkarın.



- Şırıngadaki tüm havayı boşaltın, ardından birleştirme parçasını ve uygulama kanülünü takın.

Kullanıma hazırlama

Dıştaki ambalajın bütünlüğü bozulmadıysa, içteki torba ve içindekiler sterildir.

Steril teknik kullanarak steril iç torbayı ve içindekileri steril alana aktarın.

Kullanıma hazır şırınga, aşağıdaki yöntemlerden biri kullanılarak çözülebilir ve ısıtılabilir:

1. Hızlı çözme/ısıtma (steril su banyosu) - Önerilen yöntem

2. Steril olmayan bir su banyosunda çözme/ısıtma

3. Bir inkübatörde çözme/ısıtma

4. Kullanıma hazır şırınga ayrıca oda sıcaklığında (25°C'yi geçmeden) çözülebilir ve 14 güne kadar saklanabilir. Kullanmadan önce ısıtmak gereklidir.

1. Hızlı çözme/ısıtma (steril su banyosunda) - Önerilen yöntem

İki bileşenli yapııştırıcının çözülmesi ve ısıtılması işleminin 33 - 37°C arası sıcaklıkta steril su banyosuyla yapılması önerilir.

- Su banyosunun sıcaklığı 37°C'yi geçmemelidir. Belirlenmiş bu sıcaklıklar arasında tutulması için su banyosunun sıcaklığı bir termometre aracılığıyla izlenmeli ve gerektiğinde içindeki su yenilenmelidir.
- Çözme ve ısıtma için steril su banyosu kullanılırken, önceden doldurulmuş enjektör steril su banyosuna koymadan önce torbalardan çıkarılmalıdır.

Talimatlar

İç torbayı steril ortama getiriniz. Kullanıma hazır enjektörü iç torbasından çıkararak doğrudan steril su banyosuna koyunuz. Kullanıma hazır enjektör içeriğinin tümüyle su içinde kaldığından emin olunuz.

Tablo 1: Steril su banyosu kullanılarak minimum çözme ve ısıtma süreleri

ÜRÜN	Steril su banyosunda (33°C - 37°C sıcaklık arasında) minimum çözme ve ısıtma süreleri (torbalardan çıkarılmış ürün)
ARTİSS 2 mL	5 dakika
ARTİSS 4 mL	5 dakika
ARTİSS 10 mL	10 dakika

2. Steril olmayan bir su banyosunda çözme/ısıtma

Talimatlar

Kullanıma hazır enjektörü iç ve dış torbası içinde kalacak şekilde steril alan dışındaki su banyosunda uygun sürelerle tutunuz (Bkz. Tablo 2). Çözme işlemi boyunca torbaların su içinde kaldığından emin olunuz. Çözüldükten sonra torbayı su banyosundan çıkararak dışını kurulumunuz kullanıma hazır enjektörün bulunduğu iç torbayı steril alana götürünüz.

Tablo 2: Steril olmayan su banyosu kullanılarak minimum çözme ve ısıtma süreleri

ÜRÜN	Steril olmayan su banyosunda (33°C - 37°C sıcaklık arasında) minimum çözme ve ısıtma süreleri (iç ve dış torbalardaki ürün)
ARTİSS 2 mL	15 dakika



ARTİSS 4 mL	20 dakika
ARTİSS 10 mL	35 dakika

3. Bir inkübatörde çözme/ısıtma

Talimatlar

Kullanıma hazır enjektörü iç ve dış torbası içinde kalacak şekilde steril alan dışındaki bir inkübatörde uygun sürelerle tutunuz (Bkz. Tablo 3). Çözme/ısıtma sonrasında torbayı inkübatörden çıkarın, dış torbayı çıkarıp, kullanıma hazır enjektörün bulunduğu iç torbayı steril alana götürünüz.

Tablo 3: İnkübatörde minimum çözme ve ısıtma süreleri

ÜRÜN	İnkübatörde (33°C - 37°C sıcaklık arasında) minimum çözme ve ısıtma süreleri (iç ve dış torbalardaki ürün)
ARTİSS 2 mL	40 dakika
ARTİSS 4 mL	50 dakika
ARTİSS 10 mL	90 dakika

4. Isıtmadan ÖNCE Oda sıcaklığında çözme (+25°C'yi aşmayan):

Talimatlar

Kullanıma hazır enjektörü iç ve dış torbası içinde kalacak şekilde uygun süre boyunca (Bkz. Tablo 4) steril alanın dışında oda sıcaklığında çözün. Tablo 4'te belirtilen süreler oda sıcaklığındaki minimum çözme süreleridir.

Ürün oda sıcaklığında çözüldükten sonra, kullanımdan hemen önce dış torbası içerisinde inkübatörde 33-37°C sıcaklığa ısıtılmalıdır. Tablo 4'te ürün çözüldükten sonraki inkübatörde gerçekleştirilen bu ek ısıtma süreleri de yer almaktadır. Ürün oda sıcaklığında çözüldükten sonra, oda sıcaklığında en fazla 14 gün süreyle saklanabilir (iç ve dış torbalardan çıkarılmadan).

Tablo 4: Steril alanın dışında Oda Sıcaklığında minimum çözülme süreleri ve bir inkübatörde 33°C ila 37°C'ye kadar ek ısıtma süreleri

Oda sıcaklığında ürünün Minimum Çözülme Süreleri (25°C'yi aşmayan) ardından kullanımdan önce bir inkübatörde 33°C'den maksimum 37°C'ye kadar ilave ısıtma süreleri (iç ve dış torbalardaki ürün)		
ÜRÜN	Oda sıcaklığında çözme süreleri (25°C'yi aşmayan)	Oda sıcaklığında çözdükten sonra inkübatörde ısıtma süreleri (33-37°C sıcaklığa)
ARTİSS 2 mL	80 dakika	+ 11 dakika
ARTİSS 4 mL	90 dakika	+ 13 dakika
ARTİSS 10 mL	160 dakika	+ 25 dakika

Çözüldükten sonra stabilite

Çözme ve ısıtma yapıldıktan sonra (33 - 37°C arasındaki sıcaklıklarda, 1, 2 ve 3 numaraları yöntemler kullanıldığında) ARTİSS, 33 - 37°C'de 4 saat boyunca kimyasal ve fiziksel olarak stabildir.



ARTİSS'in açılmamış torbada oda sıcaklığında çözülmesi durumunda (4 numaralı yöntem), 25°C'den fazla olmayan sıcaklıklarda 14 gün boyunca kimyasal ve fiziksel olarak stabildir. Kullanmadan hemen önce 33°C ila 37°C arası sıcaklığa ısıtılmalıdır.

Mikrobiyolojik açıdan, açma/çözme yöntemi mikrobiyal kontaminasyon risklerini ortadan kaldırmıyorsa, ürün 33°C ila 37°C'ye ısıtıldıktan hemen sonra kullanılmalıdır.

Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanımdaki saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

Çözme işlemi başladıktan sonra tekrar dondurmayın veya soğutmayın.

Çözüldükten sonra / uygulamadan önce kullanım

İki çözeltinin optimal karışımını ve fibrin yapıştırıcının optimal katılaşmasını sağlamak için, **iki yapıştırıcı bileşenini uygulamaya kadar 33°C - 37°C'de tutun.**

Yapıştırıcı protein ve trombin çözeltileri berrak ya da hafif opalesan olmalıdır. Bulanık olan ya da partikül içeren çözeltileri kullanmayınız. Çözülmüş ürünlerin kullanmadan önce partikül içerip içermediği, renk değiştirip değiştirmediği ya da fiziksel görünümünde herhangi bir değişiklik olup olmadığı görsel olarak kontrol edilmelidir. Bunlardan herhangi biri görüldüğünde ürün kullanılmadan atılmalıdır.

Çözülmüş yapıştırıcı protein çözeltisi hafif visköz sıvı halde olmalıdır. Çözeltinin kıvamı katılaşmış jöle gibiyse, denatüre olduğu varsayılmalıdır (örneğin soğuk zincirde olan bir kırılmaya bağlı olarak veya ısıtma sırasında aşırı sıcaklığa maruz kalma sonucu). Bu durumda ARTİSS kullanılmamalıdır.

– Şırıngayı, kullanımdan kısa bir süre önce torbalarından çıkarın.

– ARTİSS'i yalnızca çözülüp tamamen ısıtıldığında (sıvı kıvamında) kullanın.

– Koruyucu kapağı, uygulamadan hemen önce şırıngadan çıkarın. PRIMA şırınga için: Koruyucu kapağının şırıngadan çıkarılmasını kolaylaştırmak için kapağı ileri-geri hareket ettirerek sallayın, ardından koruyucu kapağı şırıngadan çekip çıkarın.

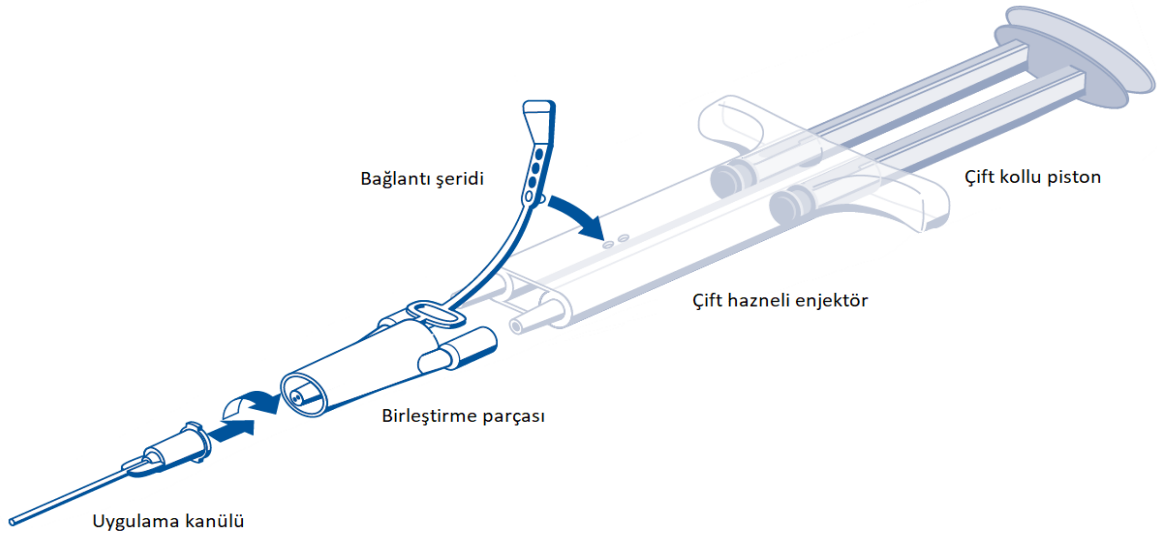
PRIMA Şırınga ile Püskürtmesiz (non-spray) Uygulama:

Uygulama için ürünle birlikte verilen cihaz seti içindeki birleştirme parçası ve uygulama kanülü, yapıştırıcı protein çözeltisi ve trombin çözeltisi içeren çift hazneli kullanıma hazır şırıngaya iliştilir.

Çift hazneli şırınganın ortak pistonu, iki çözeltinin eşit hacimlerinin birleştirme parçası vasıtasıyla uygulama kanülüne beslenmesini, burada karıştırılmalarını ve ardından uygulanmalarını sağlar.



PRIMA şırınga için uygulama talimatları:



- Herhangi bir uygulama cihazını takmadan önce şırıngadaki tüm havayı boşaltın.
- Birleştirme parçasını ve bağlantı şeridini, şırınganın kenarına bağlantı şeridi deliğine hizalayın.
- Birleştirme parçası çift hazneli kullanıma hazır enjektörün uçlarına iliştirilerek, sıkıca sabitlenir.
 - Bağlantı şeridi çift hazneli kullanıma hazır enjektöre iliştirilerek birleştirme parçasının ayrılmaması garanti altına alınır.
 - Bağlantı şeridinin kopması durumunda, set ile birlikte verilen yedek birleştirme parçası kullanılır.
 - Yedek parçadaki şeridin de kopması durumunda ürün yine de kullanılabilir ama herhangi bir sızıntı riskini önlemek için bağlantının sağlamlığı iyice kontrol edilmelidir.
 - Birleştirme parçasının içinde kalan havayı **ÇIKARMAYIN**.
- Birleştirme parçasına bir uygulama kanülü iliştirilir.
 - Uygulama kanülünün tıkanmaması için birleştirme parçası ve uygulama kanülü içindeki havayı uygulamaya başlamadan hemen öncesine kadar çıkarmayınız.

Uygulama

ARTİSS uygulanmadan önce yara yüzeyinin standart tekniklerle (örn. aralıklı olarak kompresler, swablar, aspirasyon cihazlarının kullanımı) kurutulması gerekir. Alanı kurutmak için basınçlı hava veya gaz kullanmayınız.

- Uygulama yapılacak yüzeye ya da sızdırmazlığı sağlanacak bölgelerin yüzeyine karışmış yapıştırıcı protein - trombin çözeltisini, ortak pistonun arkasına yavaşça bastırarak uygulayınız.
- Minimum hacimde fibrin yapıştırıcı kullanılmasını gerektiren cerrahi prosedürlerde, ürünün ilk birkaç damlasının atılması önerilir.
- ARTİSS uygulandıktan sonra, yeterli polimerizasyonun sağlanması için en az 3 dakika bekleyiniz.



Not: Fibrin yapıştırıcı bileşenlerin uygulanması sırasında kesinti olursa kanül içinde tıkanıklık oluşur. Bu durumda, uygulamaya yeniden devam etmeden hemen önce uygulama kanülü yenisiyle değiştirilir. Birleştirme parçasının açıklıklarında tıkanma olması durumunda ambalajdaki yedek birleştirme parçasını kullanınız.

Uygulamanın özel durumlarda, örneğin geniş ya da erişilmesi güç alanlarda kullanım için, BAXTER tarafından sağlanan diğer aksesuarlarla yapılması da mümkündür. Bu uygulama cihazlarıyla yapılacak uygulamalarda cihazın Kullanım Talimatı'na harfiyen uyulmalıdır.

Sprey cihazıyla uygulama

Basınç regülatörü, üreticinin talimatlarına uygun olarak kullanılmalıdır.

ARTİSS'i sprej cihazı kullanarak uygularken, sadece aşağıda belirtildiği şekilde cihazın üreticisi tarafından önerilen basınç ve dokuya olan uzaklık aralıkları dahilinde kullandığınızınza emin olunuz.

ARTİSS'in sprej cihazı kullanarak uygulanması için önerilen basınç, dokuya olan uzaklık ve cihazlar					
	Kullanılacak sprej seti	Kullanılacak uygulama uçları	Kullanılacak basınç regülatörü	Hedef dokuya olması gereken uzaklık	Önerilen sprejleme basıncı
Subkutan dokunun açık yara cerrahisi	ARTİSS Sprej Seti	Uygulanabilir değildir	EasySpray	10 – 15 cm	1,5-2 bar (21,5-28,5 psi)
	ARTİSS Sprej Seti 10 paket	Uygulanabilir değildir	EasySpray		

ARTİSS'i sprej cihazı kullanarak uygularken, hava veya gaz embolisi oluşma ihtimali nedeniyle kan basıncı, nabız, oksijen saturasyonu ve solunum sonu (end-tidal) CO₂ düzeylerindeki değişimler izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Bu ürünle birlikte aksesuar uçları kullanırken, bunlara ait kullanım talimatlarına uyulmalıdır.

Artan ürünün atılması

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Baxter Turkey Renal Hizmetler A.Ş. Sarıyer-İSTANBUL

Tel: (0212) 365 53 00

Faks: (0212) 276 87 23

8. RUHSAT NUMARASI

2019/487

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

06/01/2015

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ

