

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VİTPSO %1 jel

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 gram jel içerisinde:

8-Metoksipsoralen (Metoksalen) 10 mg

Yardımcı maddeler:

1 gram jel içerisinde:

Propilen glikol 10 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Jel.

Kendine özgü kokusu olan, hafif sarımsı renkte, şeffaf, bağdaşık (homojen) jel.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

VİTPSO; Ultraviyole A ışının (320 - 400 nm) kontrollü dozları veya güneş ışığı ile birlikte, vitiligo tedavisinde topikal repigman olarak kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

VİTPSO, su ile rahatlıkla karıştırılıp seyreltilebilecek şekilde formüle edilmiştir. Böylelikle hekim uygulamak istediği doza bağlı olarak, ürünü su ile istenilen oranda seyrelterek kullanabilir.

VİTPSO, sınırları belirgin vitiligolu bölgelere, etrafı güneş koruyucu bir ürün ile korunarak hekim tarafından uygulanır ve uygun dozlarda UVA ışınlarına tabi tutulur. Başlangıçtaki ışınlama süresi kısa olmalı ve minimal eritem dozun yarısı olarak öngörülen değeri geçmemelidir. Tedavi aralıkları oluşan eritemin şiddetine göre düzenlenmelidir. Genellikle haftada bir uygulama önerilmektedir, ancak alınan sonuçlara göre daha az sıklıkta uygulama da önerilebilir.

Pigmentasyon birkaç hafta sonra başlayabilir, ancak belirgin bir repigmentasyon için 6 - 9 aylık bir tedavi gerekmektedir. Yeni oluşan pigmentlerin kalıcı olabilmesi için tedavinin tekrar edilmesi gerekli olabilir.

İdiyopatik vitiligo geri dönüşümlüdür ancak, her hastada bu durum söz konusu değildir. Uygulama sıklığı ve zamanı tamamen kişiye göre değişebildiği için tedavi her hastaya özgü olmalıdır. Tedaviye başlama zamanı, tedavinin süresi ve tamamlanması açısından kişiden kişiye repigmentasyonda farklılıklar görülebilmektedir.

Repigmentasyon; yüz, karın ve kalça gibi bölgelerde daha hızlı görülürken; el veya ayak üstü gibi bölgelerde daha yavaş görülür.

Metoksalen, topikal olarak UVA ile birlikte psoriyazis tedavisinde de kullanılabilir. Derinin etkilenen bölgelerine doğrudan uygulama için, UVA uygulamasından 15 dakika önce yaklaşık % 0,15'lik (veya kütanöz yan etkilerden kaçınmak için % 0,015'lik) çözeltileri kullanılabilir. Buna seçenek olarak, hastanın bir Metoksalen çözeltisi içerisinde 15 dakika süre ile vücut banyosu almasının ardından UVA ışını uygulamasına geçilebilir. Bu tip çözeltilerde litresinde 3,7 mg'a dek yüksek konsantrasyonlar kullanılıyor olsa da; daha çok litresinde 2,6 mg Metoksalen içeren çözeltilerin kullanılması tavsiye edilmektedir.

El ve ayak daldırma çözeltileri sadece etkilenen bölgenin tedavisinde kullanılabilir. Bunun için, litresinde 3 mg Metoksalen içeren bir çözeltiye etkilenen bölgeler 15 dakika süre ile daldırıldıktan sonra 30 dakika beklenir ve ardından UVA ışınlarına maruz kalınır.

Banyo veya daldırma çözeltileri genellikle haftada 2 defa kullanılır.

Uygulama şekli:

VİTPSO sadece doktor tarafından uygulanır.

VİTPSO, sınırları belirgin vitiligolu alanlara doktor tarafından uygulanır. Ardından bu alanlar, uygun dozlarda UVA ışığına tabi tutulur.

Tedavi uygulanan bireyin elleri ve parmakları; fotosensitizasyon ve olası yanıkları önlemek amacıyla, bir eldiven veya parmak koruyucu ile güneşten korunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Böbrek / karaciğer yetmezliğinde VİTPSO'nun etkililiği ve güvenliliği araştırılmamıştır.

8-Metoksipsoralen idrar yolu ile atıldığından ve ilacın idrar yolu ile atılması için karaciğerde parçalanması gerektiğinden, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda tedavi dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaşından küçük çocuklarda VİTPSO'nun etkililiği ve güvenliliği araştırılmamıştır. Dolayısıyla, 12 yaşından küçük çocuklarda VİTPSO kullanımı kontrendikedir.

Geriatrik Popülasyon:

Geriatrik popülasyonda VİTPSO'nun etkililiği ve güvenliliği araştırılmamıştır. Yaşlılar ilacın etkilerine karşı daha hassas olabildiğinden, VİTPSO yaşlılarda ve özellikle katarakt hikayesi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Psoralen bileşiklerine idiyosenkratik reaksiyon gösteren veya bu bileşiklere duyarlılık gösteren hastalarda,
- Melanoma geçirmiş veya melanomalı hastalarda,
- İnvaziv cilt karsinomu olan hastalarda,

- Porfiri, akut lupus eritematozus, kseroderma pigmentozum gibi fotosensitivite hastalığı olanlarda,
- 12 yaşından küçük çocuklarda (bu yaş grubunda, bu tedavinin etkinliğini ve güvenliliğini gösteren klinik çalışma bulunmamaktadır),
- Afak hastalarda (göz merceğinin göz içinde bulunmaması) kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

VİTPSO SADECE DOKTOR TARAFINDAN HER HASTAYA ÖZGÜ OLACAK ŞEKİLDE UYGULANIR. ASLA HASTANIN KENDİSİ TARAFINDAN KULLANILMAMALIDIR.

VİTPSO, KULLANILMADAN VEYA REÇETE EDİLMEYEN ÖNCE TÜM ÜRÜN BİLGİLERİ İYİCE OKUNMALIDIR.

VİTPSO, YANLIŞ KULLANILDIĞINDA CİDDİ YANIKLARA NEDEN OLABİLECEK GÜÇLÜ BİR TOPİKAL İLAÇTIR. IŞIK UYGULAMASINDA VE SONRASINDAKİ IŞIKTAN KORUNMA İÇİN, KONTROLLÜ KOŞULLARDA VE YALNIZCA DOKTOR TARAFINDAN UYGULANMALIDIR.

VİTPSO, hasta tarafından kesinlikle kullanılmamalıdır. Hekim veya eczacı tarafından da, ilacın mutlaka sadece hekim tarafından uygulanması gerektiği konusunda hasta uyarılmalıdır.

Cilt Yanıkları

Önerilen UVA veya güneş ışınları (hatta pencere camından geçen ışınlar da dahil) dozları aşıldığında ve/veya koruyucu giysiler veya güneşten koruyucu ürünler kullanılmadığında, ciddi cilt yanıkları oluşabilir. UVA ışınlarına maruziyet sonrası ciltte bazen oluşabilen veziküller, genellikle komplikasyonsuz ve skar bırakmadan iyileşmektedir. Terapötik UVA dozunun uygulanmasının ardından; uygulama bölgesi uygun bir şekilde örtülmeli veya topikal bir güneş koruyucu kullanılmalıdır.

Göz ile ilgili uyarılar

Oral uygulamadan en az 12 saat sonra göz merceğinde (lenste) serbest metoksalen saptanmıştır. Metoksalen'i ağızdan aldıktan sonraki 12 ila 24 saat uygun bir göz koruması kullanmayanlarda, UV ışınına maruz kalındığında serbest metoksalen lensin yapısına girebilir ve katarakt oluşumunu başlatabilir. 100 tedaviden daha fazla uygulama yapılan hastalarda nükleer skleroz ve posterior subkapsüler opasitelerin oluşma riskinin daha fazla olduğu saptanmasına rağmen, yine de gözler ışıklardan korunduğunda doza bağlı olarak katarakt oluşma riskinde artış görülmemiştir. PUVA tedavisine tabi tutulan 3 hastada geçici görüş alanı kusurları rapor edilmiştir. Psoralenler görünür ışığa karşı retinanın hassasiyetini arttırabilir. Bu yüzden seans boyunca, 8 – 10 saat hatta 24 saat sonrasında, siyah renkli camları olan (UVA ışınlarını engelleyen) bir güneş gözlüğünün takılması önerilir.

Oral metoksalen kullanımı öncesinde;

Metoksalen alınmadan ve UVA uygulamasının 24 saat öncesinde güneşlenilmemelidir. Güneş yanığının varlığı, hastanın fotokemoterapiye olan cevabının net bir şekilde değerlendirilmesini engeller.

Oral metoksalen alımından sonra;

Oral metoksalen alımından sonra, 24 saat boyunca gün ışığında kenarları kapalı UVA'yı absorbe eden güneş gözlükleri kullanılmalıdır. Güneş gözlükleri, gözlüğün kenarından da güneş ışınlarının girişini önleyecek şekilde tasarlanmalıdır. Güneş gözlüğü, metoksalenin lensteki proteinlere ve DNA bileşenlerine geri dönüşümsüz bir şekilde bağlanmasını önlemek için kullanılır. Eğer yeterli bağlanma gerçekleşirse katarakt gelişir.

Hastalar bulutlu havalar dahil pencere camından gelebilecek güneş ışığından kaçınılmalıdır. Metoksalen alındıktan sonra en az 8 saat süreyle güneşten korunmalıdır. Eğer güneşe maruziyet kaçınılmazsa; hasta mutlaka şapka, eldiven gibi koruyucu önlemler almalı ve/veya UVA radyasyonu süzen güneş koruyucular (en az 15 koruma etmenli) kullanılmalıdır. Bu koruyucular, dudaklar dahil güneşe maruz kalabilecek tüm alanlar üzerine sürülmelidir. Psöriyazisli alanlara UVA ışınlarına maruziyet öncesinde güneş koruyucu sürülmemelidir.

PUVA tedavisi sırasında;

Maksimum oküler korunmanın sağlanması amacıyla, UVA'yı absorbe eden / önleyen gözlükler kullanılmalıdır. Aksi takdirde, katarakt oluşum riski artar.

Karın bölgesi, göğüsler, genital ve diğer hassas bölgeler bronzlaşma görülünceye dek başlangıç maruziyet süresinin yaklaşık üçte biri kadar süre ile korunmalıdır.

Eğer hastalık erkek genital bölgelerinde değilse, bu bölge mutlaka korunmalıdır.

Metoksalen / UVA (PUVA) tedavisi sonrasında;

Metoksalen / UVA tedavisinden sonra, 24 saat boyunca gün ışığında kenarlıklı güneş gözlükleri kullanılmalıdır.

Tedaviden 48 saat sonrasına kadar güneşlenilmemelidir.

VİTPSO; yalnızca küçük, sınırları belirgin ve tercihen UVA ışına maruziyetin ardından örtücü giysiler veya güneş koruyucular ile korunabilecek lezyonlara uygulanmalıdır.

VİTPSO, eğer yüzdeki ve ellerdeki vitiligonun tedavisinde kullanılacaksa; tedavi edilen alanların koruyucu bir giysi veya güneş koruyucu ürünlerle ışıktan korunması gerektiği hastaya vurgulanarak belirtilmelidir.

VİTPSO ile tedavi olurken, gözler için en iyi korumayı sağlayacak şekilde tasarlanmış UVA ışınlarını engelleyen bir güneş gözlüğü kullanılmalıdır.

VİTPSO'nun uygulandığı bölge; birkaç gün boyunca aşırı derecede fotosensitivite gösterebilir ve ayrıca fazladan UV veya güneş ışınlarına maruz kaldığında bu bölgelerde ciddi yanıklar oluşabilir.

VİTPSO'nun içeriğinde bulunan;

- Etanol için kullanım yolu açısından bir uyarı gerekmemektedir.
- Propilen glikol, ciltte iritasyona neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antralin, kömür katranı veya türevleri, griseofulvin, fenotiyazinler, nalidiksik asit, florokinolonlar, halojenlenmiş salisilanilidler (bakteriyostatik sabunlar), sülfonamidler, tetrasiklinler, tiyazidler ve belirli organik boyalar (metilen mavisi, toluidin mavisi, rose bengal ve metil oranj) gibi bilinen fotosensitizan ilaçlar ile birlikte kullanıldığında fotosensitivite riski artar. Bu yüzden, bu tür etkili ilaçlarla birlikte kullanılırken özel dikkat gösterilmelidir.

Metoksalen; sitokrom P450 izoenzimlerinden CYP2A6'yı inhibe ettiğinden, bu enzimle metabolize edilen ilaçların plazma düzeylerini arttırabilir.

Metoksalen kullanımı ile oluşabilecek fototoksisite riski; kereviz, maydanoz ve yabani havuç gibi psoralenleri içeren besinler fazla miktarlarda tüketildiğinde artar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel Tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Topikal olarak uygulanan 8-Metoksipsoralen'in gebelik potansiyeli bulunan kadınlar ve doğum kontrolü üzerindeki etkisi ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

8-Metoksipsoralen'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

VİTPSO, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

8-Metoksipsoralen'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. 8-Metoksipsoralen'in süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da VİTPSO tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve VİTPSO tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Cilt üzerine topikal olarak uygulanan VİTPSO ile ilgili olarak bu konuda yapılmış bir çalışma mevcut değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:

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 ($< 1/10.000$); bilinmeyen (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Topikal 8-metoksipsoralen tedavisinde sistemik yan etki bildirilmemiştir. En sık görülen yan etki, UVA'ya veya güneş ışığına aşırı maruziyet sonucu tedavi edilen alanda ciddi yanıkların oluşmasıdır. Ciltte minör veziküllerin oluşması tedavinin devamı için bir kontrendikasyon değildir ve genelde veziküller yara izi bırakmadan iyileşirler. Yanıkların tedavisi için standart yanık tedavisi uygulanır. Uzun yıllardır yapılan çalışmaların sonuçları, UVA ile Metoksalen'in önerilen şekilde kullanıldığında vitiligonun topikal tedavisinde güvenilir ve etkin olduğunu göstermektedir.

Metoksalen oral yolla kullanıldığında yan etki olarak eritem, ciltte ağrı, pruritus (%10), bulantı (%40'a kadar), baş dönmesi, baş ağrısı, halsizlik, depresyon, hipopigmentasyon, non-spesifik döküntü, herpes simpleks, miliaria, ürtiker, folikülit, gastrointestinal rahatsızlıklar, deride aşırı hassasiyet, bacak krampları, hipotansiyon, psoriyazis süresinin uzaması, prekanseröz cilt neoplazması ve nadiren hepatotoksisite görülebilir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmeyen: Ciddi alerjik reaksiyonlar (döküntü, ürtiker, nefes almada zorluk, göğüste sıkışıklık, ağız, yüz, dudaklar veya dilde şişme)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Deride kuruluk veya kızarıklık, kaşıntı

Bilinmeyen: Vezikül oluşumu, tedavi bölgesinde UVA veya güneş ışığına aşırı derecede maruz kalma ile oluşan ciddi yanıklar, deride ciddi bir şişme veya kızarıklık, ayak veya bacakların alt bölümünde şişme, hassasiyet.

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

VİTPSO'nun topikal kullanımı ile doz aşımının görülmesi hakkında bir bilgi bulunmamaktadır.

Yanlışlıkla yutulması durumunda; gastrik lavaj da dahil olmak üzere, zehirlenme için standart adımlar uygulanır. UVA ve gün ışığından saatlerce veya günlerce korunmak gerekli olabilir. Hasta, karanlık bir odada tutulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Topikal psoralenler
ATC Kodu: D05AD02

8-Metoksipsoralen; *Ammi majus* (Umbelliferae) bitkisinin tohumlarında ve *Heracleum candicans* bitkisinin köklerinde bulunan bir bileşiktir. Psoralenler veya furokumarinler olarak bilinen bir bileşik grubuna dahildir.

8-Metoksipsoralen'in epidermal melanositlerle ve keratinositlerle olan kesin etki mekanizması bilinmemektedir. Oral olarak verilen psoralenlerin, tercihen epidermal hücreler tarafından alındığı bilinmektedir. 8-Metoksipsoralen'in en iyi bilinen biyokimyasal tepkimesi DNA ile olanıdır. 8-Metoksipsoralen, fotoaktivasyon sonrası DNA ile konjuge olur ve kovalent bağlar oluşturur. Bunun sonucunda hem monofonksiyonel (DNA'nın tek ipliğine eklenmesi) hem de bifonksiyonel (psoralenin DNA'nın iki ipliğine de çapraz bağlanması) bağlantıların oluşumu gerçekleşir. Ayrıca 8-Metoksipsoralen'in proteinlerle olan tepkimeleri de açıklanmıştır.

8-Metoksipsoralen, fotosensitizan olarak etki göstermektedir. Bu ilacın topikal uygulanmasının ardından yapay ya da güneş ışığı kaynaklı UVA uygulanması ciltte hücre hasarına neden olmaktadır. Ciltte yeterli hücre hasarı oluştuğunda ise enflamatuvar tepkime ortaya çıkmaktadır. Bu tepkime birkaç saat içerisinde başlamayabilir ve 2-3 gün veya daha uzun bir süre sonra pik yapmayabilir. Bu şekilde "gecikmiş bir eritem" olarak kendisini gösterir. Cildin ne kadar süre boyunca sensitize kaldığının veya maksimum eritemin ne zaman oluşacağını kişiden kişiye değişkenlik gösterdiğini bilmek oldukça önemlidir. Eritematöz tepkimeyi, birkaç gün veya hafta boyunca epidermiste artmış melanizasyon ve stratum korneumun kalınlaşması ile kendini gösteren bir iyileşme süreci takip eder. Kesin mekanizma bilinmemekle birlikte, kıl foliküllerindeki melanositlerin folikül boyunca yukarı yönlü hareketinin stimüle edilerek epidermiste yeniden sayılarının arttığı düşünülmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Topikal olarak uygulanan 8-Metoksipsoralen'in farmakokinetiği ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, topikal uygulama sonrası sistemik dolaşıma geçebilecek olan 8-Metoksipsoralen'in vücutta uğradığı dağılım, metabolizma ve eliminasyon yolları aşağıda belirtilmiştir.

Emilim: Bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Dağılım: Serum albuminine geri dönüşümlü olarak bağlanır ve tercihen epidermal hücrelerce alıkonulur.

Biyotransformasyon: Vücutta hemen hemen tamamı hızla metabolize edilir.

Eliminasyon: 8-Metoksipsoralen'in yaklaşık olarak %95'i bir dizi metabolit olarak idrarla 24 saat içerisinde atılmaktadır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum: Bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Topikal 8-Metoksipsoralen'in bazı fare türlerinde potent bir fotokarsinogen olduğu bildirilmiştir. İnsan çalışmalarında vitiligonun topikal tedavisinde komplikasyon olarak cilt kanseri bildirilmemiştir. Ancak açık tenli hastalarda, kömür katranı ile birlikte UV tedavisi geçmişi olanlarda, iyonize radyasyon veya arsenik bileşiği almış olanlarda dikkatli olunması önerilmektedir. Bu hastalarda; metoksalen ile yapılan topikal tedavi sonrasında oral psoralen - UVA (PUVA) tedavisi gören kişilerde cilt kanseri gelişme riski artar.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polietilenglikol 400

Propilen glikol

Polikuaterniyum-10

Etanol

Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizlik yoktur.

6.3. Raf Ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Özel muhafaza şartları mevcut değildir, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ağız polietilen kilitli kapakla kapatılmış, polipropilen şişede 50 g jel.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

ORVA İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Atatürk Organize Sanayi Bölgesi

10010 Sok. No:10

35620 Çiğli / İZMİR

8. RUHSAT NUMARASI

203/47

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.12.2003

Ruhsat yenileme tarihi: 05.07.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ