

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

URSOMED 250 mg/5 ml oral süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 ml süspansiyon (= 1 kap ölçek), etkin madde olarak 250 mg ursodeoksikolik asit içerir.

Yardımcı madde(ler):

Mikrokristalin selüloz / Karmeloz sodyum.....	200.00 mg
Propilen glikol.....	50.00 mg
Sodyum klorür.....	3.00 mg
Sodyum sitrat 2 H ₂ O.....	25.00 mg
Sodyum siklamat.....	25.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon

Beyaz ya da beyazımsı renkte, küçük hava kabarcıkları içeren, limon kokulu homojen süspansiyon

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Dekompanse karaciğer sirozunun olmadığı durumlarda primer biliyer sirozun (primer biliyer kolanjit) tedavisinde,
- Safra taşı bulunmasına rağmen, safra kesesi fonksiyonlarının devam ettiği hastalarda, çapı 15 mm'den küçük ve X-ışını görüntülerinde gölgeli olmayan (radiolucent)
- Kolesterol safra taşlarının eritilmesinde,
- Karaciğer nakli yapılmış hastalarda safra taşı/kolestaz profilaksisinde,
- Gebeliğin intrahepatik kolestazında,
- Kistik fibroz ile ilişkili hepatobiliyer hastalıkların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji :

- Primer biliyer sirozun (PBS) tedavisinde:
Günlük dozaj 14 ± 2 mg ursodeoksikolik asit/kg (vücut ağırlığı) (2-4 eşit bölünmüş dozlarda veya tek seferde)
- Kolesterol safra taşlarının eritilmesinde:
10 mg/kg/gün (2-4 eşit bölünmüş dozlarda veya tek seferde)
- Karaciğer nakli yapılmış hastalarda safra taşı/kolestaz profilaksisinde:
10-15 mg/kg/gün (2-4 eşit bölünmüş dozlarda veya tek seferde)
- Gebeliğin intrahepatik kolestazında:
10-20 mg/kg/gün (2-4 eşit bölünmüş dozlarda veya tek seferde)
- Kistik fibroz ile ilişkili hepatobiliyer hastalıkların tedavisinde:
6 yaş üzeri çocuklar ve erişkinlerde 20 mg/kg/gün (2-3 eşit bölünmüş dozlarda veya tek seferde) gerektiğinde 30 mg/kg/gün'e çıkartılabilir.
Yutma zorluğu olan hastalarda URSOMED süspansiyon kullanılabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi :

Kolesterol safra taşlarının eritilmesinde:

URSOMED akşamları yatmadan önce ve düzenli olarak alınmalıdır. Kolesterol safra kesesi taşlarının eritilmesi için genellikle 6-24 ay arasında süreye ihtiyaç vardır. Eğer 12 aylık tedaviyi takiben, safra taşı büyüklüğünde bir azalma olmamış ise tedavi devam edilmemelidir. 6 aylık aralarla, ultrason veya X-ışını tetkikleri yapılarak tedavinin başarısı kontrol edilmelidir.

Primer biliyer sirozun (PBS) semptomatik tedavisinde:

İlk 3 aylık tedavide, URSOMED gün içinde bölünmüş doz olarak alınmalıdır. Karaciğer değerlerinde iyileşme olduğunda, günlük doz gece yatmadan önce bir defada alınabilir. Primer biliyer sirozda URSOMED kullanımını için bir süre kısıtlaması yoktur. Primer biliyer sirozlu hastalarda, seyrek vakalarda, tedavi başlangıcında hastalığın semptomlarında (örn.kaşıntı vb.gibi) kötüleşme görülebilir. Böyle bir durum meydana gelir ise tedaviye URSOMED'in günlük dozu azaltılarak devam edilir ve sonra her hafta günlük URSOMED dozu artırılarak tabloda önerilen doza kadar çıkarılır.

Karaciğer nakli yapılmış hastalarda safra taşı/kolestaz profilaksisinde, gebeliğin intrahepatik kolestazında, kistik fibroz ile ilişkili hepatobiliyer hastalıkların tedavisinde kullanma sıklığı ve süresi hekimin kararına göre planlamalıdır.

Uygulama şekli:

URSOMED düzenli olarak kullanılmalıdır. Ambalajın içerisinde sağlanan ölçüm kabı 1,25 ml'nin altındaki hacimleri kapsamadığından dolayı vücut ağırlığı 10 kg'a kadar olan çocuklar için tekli dozlar, ölçme cihazı olarak şırınga ile verilmelidir. 0,1 ml dereceli, tek kullanımlık 2 ml'lik şırınga kullanılmalıdır. Tek kullanımlık şırınga ambalajın içerisinde bulunmamakta olup, eczacınızdan alabilirsiniz.

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

'Pozoloji ve uygulama şekli' bölümünde yer alan "Primer biliyer sirozun (PBS) semptomatik tedavisinde" başlıklı dozaj önerilerine bakınız.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına ilişkin herhangi bir öneri bilinmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Ursedeoksikolik asidin kullanımında yaş sınırlaması yoktur. Ursedeoksikolik asit kullanımı vücut ağırlığına ve hastanın durumuna bağlıdır. 6 yaşın altındaki çocuklarda ursedeoksikolik asidin süspansiyon formu kullanılabilir.

Geriatrik popülasyon:

URSOMED'in kullanımı ile ilgili yaş sınırlaması yoktur. Yetişkinler için verilen pozoloji ve uygulama şekli geriatrik popülasyon için de geçerlidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

URSOMED, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Safra kesesi veya yollarının akut inflamasyonu olan hastalarda,
- Safra yolları tıkanıklığı (ana safra kanalı veya sistik kanalı tıkanıklığı)
- Sık biliyer kolit atakları,
- Radyoopak kalsifiye safra kesesi taşı,
- Safra kesesi kontraktilite bozukluğu,

- Ursodeoksikolik asit gibi safra asitlerine veya URSOMED'in diğer bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

URSOMED, tıbbi gözetim altında kullanılmalıdır.

Tedavinin ilk üç ayında, AST (SGOT), ALT (SGPT) ve γ -GT karaciğer fonksiyon testleri, 4 haftalık aralıklarla, daha sonra 3 ayda bir kez olmak üzere kontrol edilmelidir. Bu izlem, primer biliyer siroz için tedavi edilen hastaların tedaviye yanıt verip vermeyeceğini göstermekle beraber özellikle ileri aşamalarda hastalarda herhangi bir karaciğer fonksiyon bozukluğunun erken teşhisini sağlayacaktır.

Safra kolesterol taşlarının eritilmesinde:

Safra taşının terapötik gelişimini değerlendirmek ve büyüklüğüne bağlı olarak, safra taşlarında kalsifikasyon oluşumunu saptamak amacıyla, tedavinin başlamasından 6 – 10 ay sonra oral kolesistografi ile safra kesesi görülmeli; ayakta ve yatarak ultrasonografik inceleme ile tıkanıklık açısından izlenmelidir.

URSOMED, safra kesesi X-ışını görüntülerinde görülemeyen, kalsifiye safra kesesi taşı olan, safra kesesi kontraktilitesi bozuk ya da sık biliyer kolik atakları olan hastalarda, kullanılmamalıdır.

Safra taşlarının eritilmesi için URSOMED alan kadın hastalar, hormonal doğum kontrol ilaçları, safra taşı oluşumunu artırabileceğinden, hormonal olmayan doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.6).

İleri evre primer biliyer sirozun (PBS) tedavisinde kullanıldığında;

Çok seyrek vakalarda hepatik sirozun dekompanasyonu görülebilir. Tedavi kesildiğinde kısmen geri döner.

PBS olan hastalarda, seyrek vakalarda klinik belirtiler, tedavinin başlangıcında kötüleşebilir;

örneğin kaşıntı artabilir. Bu durumda, URSOMED'in dozu günde bir kap ölçeye (250 mg ursodeoksikolik asit) indirilmeli ve daha sonra kademeli olarak Bölüm 4.2'de belirtildiği gibi tekrar artırılmalıdır.

Hastada ishal ortaya çıkarsa doz azaltılmalı, ishal devam ederse sonlandırılmalıdır.

URSOMED, her bir kap ölçekte (5 ml'ye eşdeğer) dozunda 0.50 mmol (11.39 mg) sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

URSOMED, her bir kap ölçekte (5 ml'ye eşdeğer) dozunda 0,001 g propilen glikol içerir. Bu değer, eşik değer (yetişkinler için 400 mg/kg) altında olduğundan herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kolestiramin ve kolestipol veya alüminyum hidroksit ve/veya simektit (alüminyum oksit) içeren antasitlerin ursodeoksikolik asit ile birlikte eş zamanlı kullanılması, ursodeoksikolik asidin barsakta emilimini ve etkinliğini azaltacağı için tavsiye edilmez. Eğer hasta bu ilaçlardan birini kullanmak zorundaysa, URSOMED uygulamasından 2 saat önce veya 2 saat sonra almalıdır.

URSOMED, siklosporinin barsaktan emilimini etkileyebilir. Bu yüzden siklosporin tedavisinde olan hastaların, siklosporin kan seviyeleri doktoru tarafından kontrol edilmeli ve gerek görülürse siklosporin dozu ayarlanmalıdır.

URSOMED izole vakalarda da olsa siprofloksasinin emilimini azaltabilir.

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir klinik çalışmada, ursodeoksikolik asit (500 mg/gün) ile-rosuvastatinin (20 mg/gün) birlikte kullanımı, rosuvastatinin plazma seviyelerinde hafifçe yükselmeye neden olmuştur. Diğer statinler ile ilgili bu etkileşimin klinik ilişkisi de bilinmemektedir.

Sağlıklı gönüllülerde, ursodeoksikolik asidin, kalsiyum antagonisti nitrendipinin pik plazma koisantrasyonlarını (Cmaks) ve eğri altında kalan alanını (EAA) azalttığı görülmüştür. Nitrendipin ve ursodeoksikolik asidin birlikte kullanımına ait sonuçların yakın takibi

önerilmektedir. Nitrendipin dozunda artış gerekebilir. Dapsonun terapötik etkisinin de azaldığı ile ilgili bir etkileşim bildirilmiştir.

Bu gözlemler ile birlikte *in vitro* bulgular, ursodeoksikolik asidin sitokrom P450 3A enzimlerini indüklediğini göstermiştir. Bununla birlikte indüksiyon, bilinen bir sitokrom P450 3A substratı olan budesonid ile iyi tasarlanmış etkileşim çalışmasında gözlemlenmemiştir.

Östrojenik hormonlar ve klofibrat gibi kan kolesterol düşürücü ilaçlar, hepatik kolesterol salımını artırabilir ve böylece safra taşının eritilmesinde kullanılan ursodeoksikolik asidin karşıt etkisi olan safra taşı oluşumunu tetikleyebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, sadece güvenilir doğum kontrolü kaydı ile tedavi edilmelidir.

Hormonal olmayan doğum kontrol yöntemleri veya düşük doz östrojen içeren doğum kontrol ilaçları önerilir. Safra taşının eritilmesi için URSOMED alan hastalar, hormonal oral doğum kontrol ilaçları safra taşı oluşumunu artırabileceğinden, hormonal olmayan etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Açıkça gerekli olmadıkça gebelik döneminde ursodeoksikolik asit kullanılmamalıdır.

Tedaviye başlanmadan önce gebelik söz konusu olmadığından emin olunmalıdır.

Sınırlı sayıda ursodeoksikolik aside gebelikte maruz kalma olgularından gelen veriler, URSOMED'in gebelik üzerinde ya da fetüsün/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri

elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Ursodeoksikolik asidin insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da URSOMED tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından zararı ve URSOMED tedavisinin anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Az sayıdaki yayında, anne sütüne geçen ursodeoksikolik asit düzeyleri, çok düşük çıkmıştır ve muhtemelen emzirilen bebekler üzerinde herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmaları, ursodeoksikolik asidin fertilite üzerine bir etkisini göstermemiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Ursodeoksikolik asit ile tedaviyi takiben, ilacın fertilite üzerine etkisini gösteren insan çalışması yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

URSOMED'in araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur veya ihmal edilebilir bir etkisi vardır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin değerlendirilmesi için aşağıdaki sıklık verileri temel alınmıştır:

Advers etkiler sistem-organ sınıfına göre su esaslar kullanılarak sırtlandırılmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100 - < 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1,000 - < 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$), çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmeyen (mevcut veriden tahmin edilemeyen).

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Ursodeoksikolik asit tedavisi sırasında dışkıda yumuşama veya ishal.

Çok seyrek: Primer biliyer sirozun tedavisi sırasında; şiddetli sağ üst karın ağrısı.

Hepato-biliyer hastalıklar:

Çok seyrek: Ursodeoksikolik asit tedavisi sırasında safra taşlarının kalsifikasyonu, ileri evre PBC tedavisi sırasında dekompanse hepatik siroz (ileri evredeki primer biliyer sirozun tedavisi kesildikten sonra kısmi gerileme görülmüştür).

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Ürtiker.

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

Doz aşımında ishal meydana gelebilir. Ursodeoksikolik asidin emilimi doz arttıkça azaldığı için, diğer doz aşımından farklı olarak alınan miktarın çoğu dışkı ile atılır.

Spesifik bir tedavisi yoktur. İshal, sıvı ve elektrolit dengesinin yeniden sağlanmasıyla semptomatik olarak tedavi edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Primer sklerozan kolanjiti olan hastalarda (endikasyon dışı kullanımı) uzun dönem yüksek doz ursodeoksikolik asit tedavisi (28-30 mg/kg vücut ağırlığı/gün), daha yüksek oranda ciddi advers olaylara neden olmuştur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Safra bileşim ve akımını etkileyen ilaçlar

ATC kodu: A05 AA 02

Ursodeoksikolik asit düşük miktarlarda insan safrasında mevcuttur.

Ağızdan alınan ursodeoksikolik asit; bağırsaktan kolesterol emilimini engelleyerek ve safraya kolesterol atılımını azaltarak safranın kolesterole doymasını azaltır. Kolesterol safra taşları, kolesterolün dağılımına ve likit kristal oluşumuna bağlı olarak, zaman içerisinde kademeli olarak çözünür.

Güncel bilgilere göre, ursodeoksikolik asidin hepatik ve kolestatik hastalıklardaki etkisinin lipofilik, deterjan benzeri ve toksik özellikteki safra asitlerinin yerini hidrofilik, sito-protektif, non-toksik ursodeoksikolik asidin alması, hepatositlerin salgılama kapasitelerinin artması ve immünolojik düzenleyici süreçler sayesinde olduğu düşünülmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral alınan ursodeoksikolik asit jejunumdan ve ileumun üst kısmından pasif transport ile terminal ileumdan ise aktif transport ile hızla emilir. Emilim, genellikle uygulanan dozun %60–80'i oranındadır. Karaciğerden ilk geçiş klerensi %60'a yakındır.

Dağılım:

Ursodeoksikolik asit, plazma proteinlerine % 96-98 oranında bağlanır ve karaciğer tarafından verimli şekilde ekstrakte edilir ve glisin ve taurin konjüatları olarak safra içine atılır.

Günlük doza ve altta yatan karaciğer bozukluğuna veya karaciğerin durumuna bağlı olarak safrada, daha hidrofilik olan ursodeoksikolik asit birikir. Aynı zamanda, diğer daha lipofilik olan safra asitlerinde de relatif bir düşüş gözlenmiştir.

Biyotransformasyon:

Ursodeoksikolik asit, barsak bakterilerinin etkisi ile kısmi yıkıma uğrayarak 7-ketolitokolik asit ve litokolik aside dönüşür. Litokolik asit karaciğer için toksik bir asit olup, bazı hayvan türlerinde karaciğer parenkim hasarına neden olur. İnsanda litokolik asidin sadece çok az bir kısmı emilir ve önce karaciğerde sülfatlanarak detoksifiye edilir.

Eliminasyon:

Safra ile ve sonuç olarak dışkıyla atılır.

Ursodeoksikolik asidin biyolojik yarı ömrü 3,5 ila 5,8 gün arasındadır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

a) Akut toksisite

Hayvanlar üzerinde yapılan akut toksisite ile ilgili araştırmalarda toksik hasar görülmemiştir.

b) Kronik toksisite

Maymunlar üzerinde yapılan subkronik toksisite çalışmaları; yüksek doz verilen gruplarda, fonksiyonel değişiklikleri (karaciğer enzim değişiklikleri) ve safra kanalı proliferasyonu, portal inflamatuvar odak ve hepatoselüler nekroz gibi morfolojik değişiklikleri içeren hepatotoksik etki oluştuğunu göstermiştir. Bu toksik etkilerin pek çoğu, ursodeoksikolik asit metaboliti olan litokolik aside bağlanabilir. Litokolik asit maymunlarda, insanlardan farklı olarak detoksifiye edilemez. Klinik tecrübeler, tanımlanan hepatotoksik etkilerin, insanlarda önem taşımadığını göstermiştir.

c) Karsinojenik ve mutajenik potansiyel

Fare ve sıçanlar üzerinde yapılan uzun dönemli çalışmalar, ursodeoksikolik asidin karsinojenik potansiyeli ile ilgili herhangi bir kanıt açığa çıkarmamıştır.

Ursodeoksikolik asit ile yapılan in-vitro ve in-vivo genetik toksikoloji testleri negatiftir.

d) Üreme toksisitesi

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, kg vücut ağırlığı başına 2.000 mg ursodeoksikolik asit dozundan sonra kuyruk aplazisi meydana gelmiştir. Tavşanlarda, embriyotoksik etkiler (kg vücut ağırlığı başına 100 mg'lık dozundan) olmasına rağmen, herhangi bir teratojenik etki

bulunmamıştır. Ursodeoksikolik asidin; sıçanlarda fertilité üzerine etkisi olmamış ve ursodeoksikolik asit doğum öncesi veya sonrasındaki dölün gelişimini etkilememiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzoik asit

Sitrik asit

Gliserin

Mikrokristalin selüloz

Mikrokristalin selüloz / Karmeloz sodyum

Sodyum klorür

Sodyum sitrat

Sodyum siklamat

Propilen glikol

Ksilitol

Limon aroması

Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Biline herhangi bir geçimsizliđi yoktur.

6.3. Raf ömrü

- Açılmamış bitmiş ürün için:

24 ay

- Açılmış bitmiş ürün için:

4 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Şişe -100 ml'lik, bal renkli, Tip III cam şişe veya 250 ml'lik, bal renkli, Tip III cam şişe

Kapak: LDPE contalı beyaz HDPE dış kapak

Ölçü Kabı: Bir tarafında 2.5 ml, 5 ml, 7.5 ml, 10 ml, 15 ml ve 20 ml ölçüleri işaretli iken diğer tarafında 1.25 ml, 6.25 ml, 8.75 ml, 11.25 ml, 13.75 ml ve 16.25 ml ölçüleri olan PP şeffaf ölçü kabı

URSOMED 250 mg/ 5 ml oral süspansiyon içeren 1 adet şişe, kullanma talimatı ve 1 adet bir tarafında 2.5 ml, 5 ml, 7.5 ml, 10 ml, 15 ml ve 20 ml ölçüleri işaretli iken diğer tarafında 1.25 ml, 6.25 ml, 8.75 ml, 11.25 ml, 13.75 ml ve 16.25 ml ölçüleri olan plastik ölçü kabıyla birlikte karton kutuda sunulur.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü’ yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San ve Tic A.Ş.

Bağcılar/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2017/942

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.12.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: