

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ONZYD 4 mg Ağızda Dağılan Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablette 4 mg ondansetron

Yardımcı maddeler:

Sorbitol	8,44 mg
Aspartam (E951)	0,88 mg
Mannitol	49,44 mg
Sodyum stearil fumarat	1,75 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Ağızda dağılan tablet.

Beyaz renkli, yuvarlak, düz ve kenarları eğimli tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ONZYD sitotoksik kemoterapi ve radyoterapi ile indüklenen bulantı ve kusmanın tedavisinde endikedir. Aynı zamanda postoperatif bulantı ve kusmanın (POBK) önlenmesinde ve tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Kemoterapi ve radyoterapi ile indüklenen bulantı ve kusma tedavisinde:

Kanser tedavisinin emetojenik potansiyeli uygulanan kemoterapi kombinasyonlarının dozlarına ve kullanılan radyoterapi rejimlerine göre değişir. ONZYD'in uygulama yolu ve dozu 8 - 32 mg/gün'lük aralık içinde esneklik sağlamalı ve aşağıdaki gibi olmalıdır.

Yetişkinler:

Emetojenik kemoterapi ve radyoterapi:

ONZYD, emetojenik kemoterapi veya radyoterapi alan hastalara ağız yoluyla veya intravenöz yolla uygulanabilir.

Aşağıdaki doz rejimlerinden biri, kemoterapinin veya radyoterapinin ilk 24 saati içinde tavsiye edilmektedir:

- Kemoterapi veya radyoterapiden hemen önce yavaş intravenöz enjeksiyon yoluyla uygulanan 8 mg'lık tek doz.
- Tedaviden 1 - 2 saat önce alınan 8 mg'lık oral doz ve bunu takiben 12 saat sonra alınan 8 mg'lık oral doz.

İlk 24 saatten sonra görülebilen gecikmiş veya uzamış emezisten korunmak için, ONZYD tedavisine, tedavi küründen sonraki 5 gün boyunca günde 2 kez alınan 8 mg'lık oral doz uygulamasıyla devam edilir.

Yüksek derecede emetojenik kemoterapi:

ONZYD, yüksek derecede emetojenik kemoterapi (örneğin yüksek doz sisplatin) alan hastalara intravenöz yolla uygulanabilir.

Doz rejiminin seçimi emetojenik tedavinin şiddetine göre belirlenir.

İlk 24 saatten sonra görülebilen gecikmiş veya uzamış emezisten korunmak için, ONZYD tedavisine, tedavi küründen sonraki 5 gün boyunca günde 2 kez alınan 8 mg'lık oral doz uygulamasıyla devam edilir.

Postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde ve tedavisinde:

Yetişkinler

Postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesi:

4 mg'lık tek doz, anestezinin indüklenmesiyle intramüsküler enjeksiyon veya yavaş intravenöz enjeksiyon şeklinde uygulanır, ya da 16 mg'lık tek doz, anesteziden 1 saat önce oral yolla uygulanır.

Başlamış postoperatif bulantı ve kusmanın tedavisi:

Operasyon sonrası başlamış olan bulantı ve kusmanın tedavisi için intravenöz uygulama gereklidir.

Uygulama şekli:

Ağızda çözünen tablet dil üzerine yerleştirilir. Tablet hızla çözülür.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmeliği olan hastalar:

Günlük dozun, doz sıklığının veya uygulama yolunun değiştirilmesi gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Orta derecede veya şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kişilerde ONZYD klerensi anlamlı derecede azalır ve serum yarılanma ömrü anlamlı derecede uzar. Böyle hastalarda toplam günlük doz 8 mg'ı aşmamalıdır.

Yavaş sparten/debrisokin metabolizması olan hastalar:

Sparten ve debrisokin metabolizması yavaş olan hastalarda ONZYD'in eliminasyon yarı ömrü değişmez. Dolayısıyla, böyle hastalarda tekrarlı doz uygulamalarıyla sağlanan ilaç maruziyeti düzeyi genel popülasyondakinden farklılık göstermez. Günlük dozda ve doz sıklığında değişiklik yapılması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar (2 yaşından büyük) ve adolesanlar (18 yaşından küçük):

Kemoterapi ve radyoterapi ile indüklenen bulantı ve kusma tedavisinde: Pediyatrik hastalarda deneyim sınırlıdır.

ONZYD kemoterapiden hemen önce intravenöz yolla 5 mg/m²'lik tek doz uygulanır ve bunu takiben 12 saat sonra oral yolla 4 mg'lık doz uygulanır. Tedavi kürünü takiben günde 2 kez oral yolla alınan 4 mg'lık uygulamaya 5 gün kadar devam edilir.

Postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesi ve tedavisi: Postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesi ve tedavisi için yavaş intravenöz enjeksiyon tavsiye edilmektedir.

2 yaşından küçük çocuklar: 2 yaşından küçük çocuklarda ONZYD'in güvenliği ve etkinliği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Kemoterapi ve radyoterapi ile indüklenen bulantı ve kusma tedavisinde: ONZYD, 65 yaşın üzerindeki hastalarda iyi tolere edilmektedir. Dozun, doz sıklığının veya uygulama yolunun değiştirilmesine gerek yoktur.

Postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesi ve tedavisi: Postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesi ve tedavisinde ONZYD kullanımıyla ilgili deneyim sınırlıdır. Bununla birlikte ONZYD, kemoterapi almış 65 yaşın üzerindeki hastalarda iyi tolere edilmektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

ONZYD, diğer 5HT₃ reseptör antagonistlerine (örneğin: granisetron, dolasetron) veya ONZYD'in yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ONZYD'in kalın bağırsaktan geçiş süresini uzattığı bilindiğinden, subakut bağırsak obstruksiyonu belirtileri olan hastalar ondasetron uygulamasını takiben izlenmelidir.

Daha önceden QT aralığında değişiklik olan hastalara ONZYD reçete edilirken fayda risk oranı değerlendirilmelidir (bkz. 4. 8 - İstenmeyen etkiler).

Yardımcı maddeler ile ilgili uyarılar:

ONZYD yardımcı madde olarak 8.44 mg sorbitol içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

ONZYD 49.44 mg mannitol içerir. Bu miktar eşik değerinin altında olduğundan hiçbir olumsuz etki gözlenmez.

ONZYD 0.88 mg aspartam içerir. Fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

ONZYD her dozunda 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder. Bu miktar eşik değerinin altında olduğundan hiçbir olumsuz etki gözlenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ONZYD, kendisinin ya da diğer ilaçların metabolizmasını indüklediğine veya inhibe ettiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır. Spesifik çalışmalar ondasetronun alkol, temazepam, furosemid, tramadol veya propofol ile birlikte uygulandığında farmakokinetik etkileşim olmadığını göstermiştir.

Ondasetron çeşitli hepatik sitokrom P450 enzimleri aracılığıyla metabolize edilir: CYP3A4, CYP2D6 ve CYP1A2. Ondasetronu metabolize edebilen metabolik enzimlerin çokluğuna bağlı olarak enzim inhibisyonu veya aktivitesinin azalması (örneğin CYP2D6'nın genetik eksikliği) normal olarak diğer enzimler tarafından telafi edilebilir ve genel ondasetron klerensinde veya doz rejiminde çok küçük veya önemsiz miktarda değişiklik olabilir.

Bitkisel ürünler ile etkileşim: St. John's worth plazma ondasetron düzeylerini azaltabilir.

Fenitoin, karbamazepin ve rifampisin: Güçlü CYP3A4 indükleyicileriyle (örneğin fenitoin, karbamazepin ve rifampisin) tedavi edilen hastalarda oral ondasetron klerensi artmış ve ondasetron kan konsantrasyonları azalmıştır.

Tramadol: Küçük çalışmalardan sağlanan veriler ondasetronun tramadolün analjezik etkisini azaltabileceğini göstermektedir.

Apomorfın: Ondasetron apomorfinin hipotansif etkisini güçlendirebilir. Birlikte kullanılmamalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ONZYD için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı olarak zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir (bkz. 5.3 - Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

İnsanlarda ondasetronun gebelik sırasında kullanımının güvenli olup olmadığı saptanmamıştır. Deneysel hayvanları ile yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, embriyo veya fetus gelişimi, gestasyon süreci ve doğum öncesi veya doğum sonrası gelişme üzerine direkt ya da dolaylı olarak zararlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte hayvan çalışmaları insanların vereceği yanıt yönünden belirleyici olmadığından gebelikte ondasetron kullanımı tavsiye edilmez.

Üreme yeteneği /Fertilite

Üreme yeteneği üzerindeki etkileri ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Laktasyon dönemi:

Ondansetronun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, Ondansetronun sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ONZYD tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ONZYD tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Ondasetron psikomotor performansı bozmaz, sedasyona yol açmaz.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki advers olaylar organ sistemi sınıflandırması ve sıklığına göre sıralanmıştır. Sıklıklar aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

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

Çok yaygın, yaygın ve yaygın olmayan gruplardaki olaylar genellikle klinik çalışma verilerinden elde edilmiştir. Plasebo grubundaki insidans da dikkate alınmıştır. Seyrek ve çok seyrek gruplardaki olaylar genellikle pazarlama sonrası spontan verilerden sağlanmıştır.

Aşağıdaki sıklıklar, ondansetronun endikasyon ve formülasyona göre önerilen standart dozlarına göre hesaplanmıştır.

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Seyrek: Anafilaksi dahil bazen ciddi olabilen aşırı duyarlılık reaksiyonları

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, kırıklık

Yaygın olmayan: Kesin ve kalıcı bir sekele olmaksızın gözlenen (istemsiz göz hareketleri ve distonik reaksiyonlar gibi) ekstrapiramidal reaksiyonlar, uyuklama, anksiyete
Nöbet

Göz bozuklukları

Seyrek: Özellikle intravenöz uygulama sırasında geçici görme bozukluğu (örneğin görmede bulanıklık)

Çok seyrek: Özellikle intraveöz uygulama sırasında geçici körlük

Bildirilen körlük olgularının çoğu 20 dakika içinde düzelmiştir. Hastaların çoğu sisplatin de dahil kemoterapötik ilaç almıştır. Geçici körlük bazı olgularda kortikal kökenli olarak bildirilmiştir.

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan: Aritmiler
ST segmenti deperesyonlu veya depresyonsuz göğüs ağrısı
Bradikardi

Çok seyrek: QT aralığında uzama dahil geçici EKG değişiklikleri

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Sıcaklık hissi ve kızarma

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Hıçkırık

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Kabızlık, diyare

Hepatobiliyer bozukluklar

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde asemptomatik artışlar*

* Bu olaylar sıklıkla sisplatin ile kemoterapi uygulanan hastalarda gözlenmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

ONZYD'in aşırı dozu hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır, ancak, az sayıdaki hasta aşırı doz almıştır. Rapor edilen belirtilere görme bozuklukları, şiddetli kabızlık, düşük tansiyon ve geçici ikinci derece AV bloğu ile birlikte vazovagal atak (ve baygınlık) dahildir. Tüm örneklerde olaylar tamamen düzelmiştir.

ONZYD için spesifik bir antiod bulunmamaktadır. Bu nedenle doz aşımı olan tüm vakalarda uygun semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

ONZYD doz aşımının tedavisi için ipeka kullanılması tavsiye edilmez; çünkü ONZYD'in antiemetik etkisine bağlı olarak hastaların yanıt vermesi olası değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Serotonin antagonisti (5HT₃)

ATC kodu: A04A A01

Ondansetron güçlü, yüksek derecede selektif, 5HT₃ reseptör antagonistidir. Kusma ve bulantıyı kontrol altına almaktaki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Kemoterapötik ajanlar ve radyoterapi ince bağırsakta serotonin (5HT) salıverilmesine neden olarak, 5HT₃ reseptörleri yoluyla vagal afferentleri aktive ederek kusma refleksini başlatır. Ondansetron bu refleksin başlamasını bloke eder. Vagal afferentlerin aktivasyonu, dördüncü ventrikül tabanına yerleşmiş olan postrema bölgesinde de serotonin (5HT) salıverilmesine neden olabilir ve bu da merkezi mekanizmayla kusmayı artırabilir. Bundan dolayı, ondansetronun sitotoksik kemoterapi ve radyoterapi nedeniyle meydana gelen bulantı ve kusmayı kontrol altına almadaki etkisi muhtemelen periferik ve merkezi sinir sisteminin her ikisinde de bulunan nöronlardaki 5HT₃ reseptörlerine olan antagonizmasından ileri gelmektedir. Postoperatif bulantı ve kusmadaki etki mekanizması bilinmemekle birlikte, sitotoksiklerin neden olduğu bulantı ve kusma mekanizmasına benzer şekilde olabilir.

Ondansetron plazma prolaktin düzeyini etkilememektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler:

Genel Özellikler

Ondansetron güçlü, yüksek derecede selektif, 5HT₃ reseptör antagonistidir.

Emilim:

Ondansetron oral yoldan verildikten sonra gastrointestinal kanaldan pasif olarak tamamen emilir ve ilk geçiş metabolizmasına uğrar.

Dağılım:

Doruk plazma konsantrasyonlarına dozun verilmesinden yaklaşık 1.5 saat sonra ulaşılır. 8 mg'ın üzerindeki dozlar için ondansetronun sistemik etkisine maruz kalmadaki artış dozla orantısız olandan daha büyüktür; bu, oral yoldan daha yüksek dozlar uygulandığında ilk geçiş metabolizmasındaki azalmayı yansıtabilir. Biyoyararlanım besinlerin varlığında hafifçe artabilir ancak antasitlerden etkilenmez. Ondansetronun atılımı, oral, damar içi veya kas içi uygulamalarda değişiklik göstermez, terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 3 saattir ve kararlı durum dağılım hacmi yaklaşık 140 litredir.

Biyotransformasyon:

Ondansetronun intramüsküler yolla veya intravenöz yolla uygulanmasını takiben oluşan sistemik maruziyet benzerdir. Ondansetronun plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksek değildir (% 70 - 76) ve başlıca çeşitli enzimatik yollar aracılığıyla karaciğerden metabolize edilerek sistemik dolaşımdan uzaklaştırılır.

Eliminasyon:

Emilen dozun % 5'inden azı idrarla değişmeden atılır.

Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum:

8 mg'ın üzerindeki dozlarda ondansetronun sistemik etkisine maruz kalmadaki artış dozla orantısız olandan daha büyüktür. Bu, oral yoldan daha yüksek dozlar uygulandığında ilk geçiş metabolizmasındaki azalmayı yansıtabilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

CYP2D6 enzimi (debrisoekin polimorfizm) eksikliğinin ondansetronun farmakokinetiğine etkisi yoktur. Tekrarlanan dozlarda ONZYD farmakokinetik özellikleri değişmez. Sağlıklı yaşlı gönüllülerde yapılan çalışmalar, ONZYD oral biyoyararlanımı ve yarılanma ömründe, yaşla ilişkili olarak hafif ancak anlamlı olmayan artış olduğunu göstermiştir. Kadınlarda oral uygulamayı takiben daha fazla oranda ve uzamış absorpsiyon ile sistemik klerens ve dağılım hacminde azalmayla birlikte ONZYD atılımı cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Genel anestezi altında, elektif cerrahi girişim gerçekleştirilen 3 - 12 yaş arasındaki 21 pediatrik hastada yapılan çalışmada damar içine tek doz 2 mg (3 - 7 yaş) veya 4 mg (8 - 12) ondansetron uygulamasını takiben elde edilen klerens ve dağılım hacmi mutlak değerleri erişkinlerdekine göre daha düşük bulunmuştur. Klerensin 12 yaşında iken 300 mg/dakika'dan 3 yaşında iken 100 mg/dakika'ya düşmesinde olduğu gibi değişimin büyüklüğü yaş ile ilişkilidir. Dağılım hacmi 12 yaşında 75 litre iken 3 yaşında 17 litreye düşer. Pediatrik hastalarda ağırlığa göre doz kullanılması (0.1 mg/kg ile maksimum 4 mg'a kadar) değişimleri dengeler ve sistemik maruziyeti normalleştirmede etkili olur. Orta derecede böbrek yemeziği olan hastalarda (kreatin klerensi > 15 ml/dakika) hem dağılım hacmi hem sistemik klerens azalır ve bunun

sonucunda eliminasyon yarılanma ömründe hafif fakat klinik olarak önemsiz bir artış (5.4 saat) meydana gelir. Düzenli hemodiyaliz gerektiren ciddi böbrek yetmezliği olan hastalardaki bir çalışma (diyaliz aralarında çalışıldı) ondansetronun farmakokinetiği esas olarak değişmemiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda eliminasyon yarı ömrünün uzaması (15 - 32 saat) nedeniyle sistemik klerens azalır ve presistemik metabolizmanın azalması nedeniyle oral biyoyararlanım % 100'c yaklaşır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi güvenlilik değerlendirmeleri sıçanlar, tavşanlar ve köpekler üzerinde yapılmıştır. Ondansetronun çalışmalarda kullanılan dozlarında güvenlik profilinin iyi olduğu görülmüş ve tanımlanan tek toksisite letal dozlara yakın dozlarda uygulandığında görülen ve herhangi bir histopatolojik değişim ile ilişkili olmayan merkezi sinir sistemi aktivitesi ile ilgilidir. Hedef organlarda başka toksisite tanımlanmamıştır. Plazma enzimlerinde gözlenen hafif değişimler herhangi bir dokudaki hastalık ile ilişkili değildir. Birçok çalışmada görüldüğü üzere ondansetron genotoksik olmadığından ne teratojenik ne de onkojeniktir.

Çoğu ilacın doğası gereği olduğu gibi, ondansetron melanin içeren dokulara geri dönüşümlü olarak bağlanır. Ancak bu durum test edilen türlerdeki toksisite ile ilişkili değildir. Ondansetron ve metabolitleri kan beyin bariyerini sadece çok küçük miktarlarda geçer. Sıçanlar ve tavşanlarda yapılan plasenta transfer çalışmaları fetusun gebelik süresince düşük seviyelerde ilaçla ilişkili maddeye maruz kaldığını göstermiştir.

Hayvanlarda buna bağlı olumsuz etki veya risk olasılığı bulunmamaktadır.

Klonlanmış kardiyak iyon kanallarında yapılan bir çalışma, ondansetronun potasyum kanallarını bloke ederek kardiyak repolarizasyonu etkileme potansiyelinin olduğunu göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Sorbitol
Krospovidon
Kolloidal silikon dioksit
Mikrokristalize selüloz (E460)
Aspartam (E951)
Çilek aroması
Sodyum stearil fumarat
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Bu ürün özel herhangi bir saklama koşulu gerektirmez.
Kendi ambalajı içinde, 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Işık ve nemden uzak tutunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ONZYD 4 mg Ağızda Dağılan Tablet, 10 adet ağızda dağılan tablet halinde çift kat alüminyum blister içinde, karton kutuda bulunmaktadır.

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 veya Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı: Platin Kimya Mümessilik ve Dış Ticaret Ltd. Şti.
Adresi: Nöbethane Cad. Demirci İşhanı No: 42 Kat: 4 No:24 34420 Sirkeci-İSTANBUL

Tel. no: 212 346 07 77
Faks. no: 212 346 07 78

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

128/72

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.08,2009
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ

-