

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NAVOBAN 5 mg kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde :

Tropisetron hidroklorür 5.64 mg (5 mg tropisetron baza eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 52.860 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

Üst kısmı, kırmızı renkte NVR baskılı opak sarı renkli ve alt kısmı kırmızı renkte EA ve 5 mg baskılı opak beyaz renkli, 3 numaralı büyüklükteki sert jelatin kapsüllerdir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Kanser kemoterapisinin neden olduğu bulantı ve kusmaların önlenmesi

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

##### Erişkinler

NAVOBAN için günde 5 mg'lık 6 günlük bir dozaj şeması önerilir. Birinci gün kanser kemoterapisine başlanmadan kısa bir süre öncesinde ya infüzyon (1 ampul, normal serum fizyolojik gibi yaygın olarak kullanılan infüzyon solüsyonu, Ringer solüsyonu, %5 glukoz veya %5 levuloz gibi bir infüzyon sıvısıyla sulandırılır) veya yavaş enjeksiyonla (1 dakikadan daha kısa sürmeyecek şekilde) intravenöz olarak verilir, bunu 2.-6. günlerde oral uygulama izler.

Eğer tropisetron tek başına yeterli antiemetik kontrol sağlayamıyorsa, terapötik etkinliği deksametazon ile artırılabilir.

##### Uygulama şekli :

Kapsüller; kalktıktan hemen sonra, kahvaltıdan 1 saat önce, su ile alınmalıdır.

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Akut hepatit ya da karaciğer yağlanması olanlarda tropisetronun farmakokinetiğinde bir değişme görülmez. Buna karşılık karaciğer sirozu ya da böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda plazma konsantrasyonları, spartein/debrizokin metabolizması hızlı olan gruba dahil sağlıklı gönüllülere oranla %50 fazla olabilmektedir. Bununla beraber, bu hastalara önerilen 6 günlük 5 mg NAVOBAN uygulamasında doz indirimine gerek görülmemektedir.

### **Pediyatrik popülasyon:**

2 yaşın üzerindeki çocuklar için NAVOBAN'ın önerilen dozu 0.2 mg/kg olup, maksimum günlük doz 5 mg/gün'dür. NAVOBAN kanser kemoterapisinden kısa bir süre önce olmak üzere, 1. gün infüzyon (1 ampul, normal serum fizyolojik gibi yaygın olarak kullanılan infüzyon solüsyonu, Ringer solüsyonu, %5 glukoz veya %5 levuloz gibi bir infüzyon sıvısıyla sulandırılır) veya yavaş enjeksiyon şeklinde (1 dakikadan daha kısa sürmeyecek şekilde) intravenöz olarak verilir, bunu 2.-6. günlerde oral uygulama izler.

NAVOBAN ampul içeriğinin uygun miktarı portakal suyu veya kola gibi içeceklerde dilüe edildikten hemen sonra verilebilir ve oral uygulama sabahleyin kahvaltıdan bir saat önce yapılmalıdır.

### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı hastaların daha genç hastalara göre farklı dozaja gereksinim duydukları ya da bu hastalarda değişik yan etkilere rastlandığına dair hiçbir bulgu mevcut değildir.

## **4.3. Kontrendikasyonlar**

- NAVOBAN, tropisetrona veya diğer 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistlerine ya da yardımcı maddelerden herhangi birine (bkz. Bölüm 6.1 Yardımcı maddelerin listesi) karşı aşırı duyarlılıkta,
- Gebelikte (bkz. Bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon) kontrendikedir.

## **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Sparteın/debrizokin metabolizması yavaş olanlarda kullanımı:

Bu gruptaki hastalarda (beyaz ırkın yaklaşık %8'i) tropisetron'un eliminasyon yarılanma ömrü daha uzundur (hızlı metabolizması olanlara nazaran 4-5 defa daha fazla). Bununla beraber, NAVOBAN intravenöz olarak yavaş metabolizması olan sağlıklı gönüllülere 7 günlük bir sürede günde iki defa 40 mg'lık doza kadar verildiğinde hiçbir ciddi advers reaksiyon görülmemiştir. Bu gözlemler çerçevesinde NAVOBAN'ı 6 gün boyunca günlük olağan 5 mg dozlarında kullanan metabolizması yavaş olan hastalarda doz indirimi gerekmemektedir.

Hipertansiyonlu hastalarda kullanımı:

Kontrolsüz hipertansiyonlu hastalarda, kan basıncı daha da artabileceğinden, NAVOBAN günlük dozunun 10 mg'ın üzerine çıkılmasından kaçınılmalıdır.

Kalp hastalarında kullanımı:

Aşağıda belirtilen hasta gruplarında NAVOBAN'ın anesteziyle birlikte kullanımı hakkında sınırlı bilgi olduğundan, kardiyak ritim, iletim bozukluğu, antiaritmikler veya beta adrenerjik bloke edici bileşikler kullanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Çocuklarda kullanımı:

2 yaşın üzerindeki çocuklarda NAVOBAN'ın iyi tolere edildiği bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli: Pediyatrik popülasyon).

Yardımcı maddeler:

Kapsüller laktoz içerdiği için nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Kapsüllerin yemekle birlikte alınması biyoyararlanımda klinik olarak önem arz etmeyen %60'dan % 80'e kadar hafif bir yükselme oluşturur.

NAVOBAN'ın rifampisin ya da diğer karaciğer enzim indükleyicisi ilaçlarla (örn: fenobarbital) birlikte kullanımıyla düşük tropisetron plazma konsantrasyonları ortaya çıkacağından, metabolizması hızlı olan hastalarda (yavaş metabolizması olanlarda değil) doz artımı gerekir. Simetidin gibi sitokrom P450 enzim inhibitörlerinin tropisetronun plazma düzeyleri üzerine etkisi ise ihmal edilebilir düzeydedir ve doz ayarlanması gerektirmez.

Tropisetronunun anesteziklerle birlikte kullanımı ile ilgili hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

QTc aralığının uzamasına sebep olduğu bilinen ilaçlarla birlikte NAVOBAN kullanıldığında birkaç hastada QTc aralığının uzadığı görülmüştür. NAVOBAN'ın terapötik dozda tek başına kullanıldığı çalışmalarda QTc uzaması gözlenmemiştir. Bununla birlikte NAVOBAN, QTc aralığını uzatması muhtemel diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Tropisetronun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

##### **Gebelik dönemi**

NAVOBAN'ın hamilelerde kullanımı üzerine bir deneyim olmadığından, NAVOBAN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

## **Laktasyon dönemi**

Tropisetronun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, Tropisetronun sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da NAVOBAN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına / tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve NAVOBAN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, NAVOBAN kullanan anneler, bebeklerini emzirmemelidir.

## **Üreme yeteneği /Fertilite**

Günlük 45 mg/kg'a kadar dozlarda erkek sıçanların reprodüktif parametreleri tropisetron ile etkilenmediği görülmüştür. Dişi sıçanlarda günlük 15 mg/kg (ameliyat sonrası bulantı ve kusmanın tedavisi ve önlenmesinde tavsiye edilen insan dozunun yaklaşık 400 misli) verildiğinde reprodüktif performans bozulmuştur (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Taşıt kullanımı üzerine etkisi olduğuna dair veri mevcut değildir. Sersemlik ve yorgunluk hissi gibi yan etkilerin oluşabileceği göz önüne alınmalıdır.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

İstenmeyen etkiler önerilen dozlarda geçicidir. 2 mg'lık doz kullanımında en sık rapor edilen yan etki baş ağrısı iken, 5 mg'lık doz kullanımında konstipasyon olmuştur ve daha seyrek olarak, baş dönmesi, yorgunluk abdominal ağrı ve diyare gibi gastrointestinal şikayetler de gözlenmiştir.

Diğer 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistlerinde olduğu gibi, aşırı duyarlılık (Tip I reaksiyonlar)'la ilgili bir veya daha fazla semptom gözlenmiştir. Bunlar: Flushing (al basması) ve/veya yaygın ürtiker, göğüsde rahatsızlık hissi, dispne ve hipotansiyon.

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları, tropisetron ile yapılan klinik çalışmalarda gözlenmiştir.

Bu olaylar, aşağıdaki sistem kullanılarak, en sık gözlenen ilk sırada yer almak üzere görülme sıklıklarına göre sıralanmıştır: 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).

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan:  
Aşırı duyarlılık.

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın:  
Baş ağrısı.

Yaygın:  
Baş dönmesi.

Yaygın olmayan:  
Senkop.

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan:  
Hipotansiyon, flushing(al basması).

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan:  
Dispne.

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın:  
Konstipasyon.

Yaygın:  
Diyare, abdominal ağrı.

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan:  
Yaygın ürtiker.

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın:  
Yorgunluk.

Yaygın olmayan:  
Göğüste rahatsızlık hissi.

Pazarlama sonrası deneyimi:

Aşağıdaki istenmeyen etkiler NAVOBAN'ın pazara verildikten sonraki kullanımında rapor edilmiştir. Bu istenmeyen etkilerin sıklığını güvenilir şekilde tahmin etmek ya da ilaç maruziyeti ile nedensel bir ilişki belirlemek olası değildir, çünkü bu raporlar büyüklüğü kesin olmayan bir popülasyondan toplanmıştır ve karışık faktörler söz konusudur.

Döküntü, eritem ve anafilaktik reaksiyonlar/şok gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları çok seyrek şekilde gözlenmiştir. Çok seyrek vakalarda, kollaps, kalp durması ve bronkospazm rapor edilmiştir. Bunların bir kısmına eşzamanlı ilaç kullanımı ya da altta yatan hastalıklar neden olmuştur.

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Semptomlar:

Tekrarlanan çok yüksek dozlarda görsel halüsinasyonlar ve hipertansiyonlu hastalarda kan basıncında bir artış gözlenmiştir.

Tedavi:

Hayati belirtilerin sıkı takibi ve hastanın yakın gözlem altında tutularak semptomatik tedavisi önerilir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonisti  
ATC kodu: A04AA03

Tropisetron, santral sinir sistemi içinde ve periferik nöronlarda lokalize olmuş serotonin reseptörlerinin bir alt sınıfından olan 5-HT<sub>3</sub> reseptörünün güçlü ve selektif bir antagonistidir. Kemoterapötik bazı ajanları da içeren bir kısım maddelerin serotoninin (5-HT) viseral mukozada enterokromafin benzeri hücrelerden salınımını başlattığı ve bulantı hissiyle birlikte seyreden emetik refleksi harekete geçirdiği düşünülmektedir. Tropisetron bu refleksteki periferik nöronların presinaptik 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerinin uyarılmasını selektif olarak bloke eder. Tropisetron ayrıca postrema bölgesine vagal iletilere aracılık eden (yönlendiren) SSS'deki 5-HT<sub>3</sub> reseptörleri üzerine de direkt etki gösterebilmektedir. Bu etkilerin, tropisetron'un altta yatan antiemetik etkinliğinin mekanizması oldukları sanılmaktadır.

NAVOBAN, günlük tek doz uygulamasıyla 24 saat süren bir etki gösterir.

NAVOBAN'ın çoklu kemoterapi dönemlerinde verilmesiyle yapılan çalışmalarda, tedavi etkili şekilde sürdürülmüştür.

NAVOBAN, kanser kemoterapisinin ya da ameliyattan kaynaklanan bulantı ve kusmayı, ekstrapramidal yan etkilere neden olmaksızın önler.

### 5.2. Farmakokinetik özellikler

#### Genel özellikler

##### Emilim:

Gastrointestinal kanaldan NAVOBAN'ın tamama yakını (%95'den daha fazla) emilir. Ortalama yarı ömrü 20 dakikadır.

##### Dağılım:

Tropisetron %71 oranında plazma proteinlerine (özellikle alfa<sub>1</sub>-glikoproteinlere) non-spesifik olarak bağlanır. Erişkinlerdeki dağılım hacmi 400-600 litre arasındadır. Bununla birlikte, dağılım hacmi 3-6 yaş arası çocuklarda 145 litre iken 7-15 yaş arası 265 litredir.

##### Biyotransformasyon:

Pik plazma konsantrasyonuna 3 saat içinde ulaşılır. Mutlak biyoyararlanım doza bağımlıdır. Miktarlar 5 mg'lık dozda yaklaşık %60'a kadar, 45 mg'da ise daha fazla (%100'e kadar) artmaktadır. Çocuklardaki mutlak biyoyararlanımı ve terminal yarılanma ömrü sağlıklı erişkinlerdekine benzemektedir.

Tropisetronun metabolizması, indol halkasının 5, 6 veya 7 pozisyonlarında hidroksilasyonunu takiben glukuronid ya da sülfatla konjugasyonu ve idrar ya da safra ile atılımı (idrar/feçes oranı 5:1) şeklinde gerçekleşir. Metabolitlerin 5-HT<sub>3</sub> reseptörleri üzerine etkileri büyük oranda azalmıştır ve bu etki ilacın farmakolojik etkisine katkıda bulunmaz. Tropisetronun metabolizması genetik olarak belirlenen spartein/debrizokin polimorfizmi ile ilişkilidir. Beyaz nüfusun yaklaşık %8'inin spartein/debrizokin yolunda yavaş metabolizmaya sahip olduğu bilinmektedir.

NAVOBAN'ın günde iki kez 10 mg'dan daha yüksek dozlarda tekrarlanan uygulamaları sırasında tropisetron metabolizmasında rol oynayan hepatik enzim sistemleri doyumluğa ulaşabilir ve bunun sonucunda plazma düzeylerinde doza bağımlı yükselmeler gözlenebilir. Ancak, yavaş metabolizması olanlarda bile bu dozların uygulanmasından sonra plazma düzeyleri tolere edilebilen sınırlar içinde kalır. Bu nedenle kanser kemoterapisinin neden olduğu bulantı ve kusmanın önlenmesi için önerilmekte olan 6 gün süre ile günde bir kez 5 mg'lık uygulama sırasında ilaç birikiminin klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemektedir.

#### Eliminasyon:

Eliminasyon yarı ömrü (beta-faz) hızlı metabolizması olanlarda yaklaşık 8 saatken, yavaş metabolizması olanlarda 45 saate kadar çıkabilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Tropisetron'un total klerensi yaklaşık 1 litre/dk olup, bunun yaklaşık %10'u renal klerendir. Yavaş metabolizması olan hastalarda renal klerens değişmemesine karşın total klerens 0.1-0.2 litre /dk'ya kadar düşer. Renal olmayan klerensteki bu düşüş, eliminasyon yarı ömrünün 4-5 kat uzamasına ve EAA değerlerinin 5-7 kat yükselmesine yol açar.  $C_{max}$  ve dağılım hacmi, hızlı metabolizması olanlardan daha farklı değildir. Yavaş metabolizması olanlarda tropisetron, hızlı metabolizması olanlara oranla daha büyük bir oranda idrarla değişmeden atılır.

#### Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

#### **Akut toksisite**

İ.v. uygulamadan sonra farelerde ve sıçanlarda minimum letal doz 30 mg/kg, oral uygulamadan sonra sıçanlarda 180 mg/kg ve farelerde 420 mg/kg'dir. Buna karşılık non-letal doz i.v. uygulamada farelerde 18 mg/kg, sıçanlarda 24 mg/kg, oral uygulamada farelerde 300 mg/kg, sıçanlarda 100 mg/kg'dir.

#### **Kronik ve subkronik toksisite**

##### **Oral uygulama**

Sıçanlarda ve köpeklerde oral uygulama ile 6 aylık kronik toksisite çalışmalarında tolerabilite araştırılmıştır.

Ameliyat sonrası bulantı ve kusmanın tedavisinde ve koruyucu olarak tavsiye edilen insan dozunun 100 misli kadar yüksek dozda, vücut ağırlığında az bir düşüş ve besin alımında azalma gözlenmiştir. Toksik olmayan etki düzeyleri sıçanlar için günlük 16 mg/kg ve köpekler için günlük 20 mg/kg'dır.

##### **İntravenöz uygulama**

Köpeklerde tropisetron'un 6 ila 26 hafta i.v. olarak uygulanması kusma, tükürük miktarında artış, eksitasyon ve diyare gibi hafif klinik belirtiler oluşturmuştur. Bu istenmeyen etkiler plasebo kontrol gruplarında daha hafif olarak gözlenmiş olup tedavi süresi bittikten sonra geri dönüşümlüdür.

Köpeklerde günlük 3 ila 10 mg/kg doz sınırlarında ( bolus uygulama) yapılan çalışmalarda

toksik etki görülmemiştir.

### **Karsinojenisite**

Fare ve sıçanlarda yapılan 2 yıllık karsinojenisite çalışmalarında günlük 30 mg/kg ile 90 mg/kg dozda alan sadece erkek farelerde karaciğer adenomlarının oluşma insidansı yükselmiştir. İlâveten *in vitro* ve *in vivo* çalışmaları erkek sıçanların karaciğerinde gözlenen etkilerin tür ve cinse spesifik olduğunu desteklemektedir.

### **Reprodüktif toksisite**

Sıçan ve tavşanlarda oral uygulama ile reprodüktif toksisite çalışılmıştır. Ayrıca maymunlarda embriyofötal gelişim de incelenmiştir.

Günlük 45 mg/kg'a kadar dozlarda erkek sıçanların reprodüktif parametreleri tropisetron ile etkilenmediği görülmüştür. Dişi sıçanlarda günlük 15 mg/kg (ameliyat sonrası bulantı ve kusmanın tedavisi ve önlenmesinde tavsiye edilen insan dozunun yaklaşık 400 misli) verildiğinde reprodüktif performans bozulmuştur. Tavşanlarda günlük 60 mg/kg ve sıçanlarda 20 mg/kg dozlarına kadar embriyotoksik etki gözlenmemiştir. Sıçanlarda oldukça yüksek doz günlük 60 mg/kg -anne hayvan için de toksik- verildiğinde embriyoların öldüğü gözlenmiştir. Tavşanların günlük doz 120 mg/kg alması ile karşılaştırmalı sonuçlar elde edilmiştir. 60 mg/kg/gün doz ile tedavi edilen sıçanlarda gebeliğin uzaması sonucu peri- ve post-natal mortalite artmış ve fetal vücut ağırlığı düşmüştür.

18 mg/kg/gün'e kadar dozlarda tropisetron uygulanan sinomolgus maymunlarında, dişilerde ya da fütüslerde hiçbir istenmeyen etki gözlenmemiştir. Fötal maruziyet, tropisetronun plasenta dokusunda, fötal serum ve karaciğerinde ölçülmesiyle saptanmıştır.

### **Mutajenisite**

Ne *in vitro* ne de *in vivo* mutajenisite çalışmaları tropisetronun mutajenik etkisinin olduğunu göstermemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Koloidal silika anhidr,  
Magnezyum stearat,  
Laktoz monohidrat  
Mısır nişastası,  
Şellak,  
Kırmızı demir oksit (E172),  
Sarı demir oksit (E172),  
Titanyum dioksit (E171),  
Jelatin.

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen geçimsizliği yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

60 ay

**6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC/PVDC blisterler.

5 kapsül içeren blister ambalaj.

**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 Atıklar Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy – İstanbul

Tel: 0 216 560 10 00

Faks: 0 216 482 64 08

**8. RUHSAT NUMARASI**

102/22

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 29.07.1997

Ruhsat yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

16.05.2011