

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ENTOCORT 0.02 mg/mL enema hazırlamak için dispersibl tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her dispersibl tablet 2,3 mg budesonid içerir.

Enemanın hacmi 115 mL'dir, böylece hazırlanan rektal süspansiyon 0,02 mg budesonid/mL içerir. Hastaya uygulandıktan sonra şişede kalan miktar yaklaşık 15 mL olduğundan hastaya 2 mg budesonid uygulanmış olur.

#### Yardımcı madde(ler):

Laktoz (susuz).....	263 mg
Laktoz monohidrat.....	1,3 mg
Sodyum klorür.....	9 mg
Metil parahidroksi benzoat.....	0,8 mg
Propil parahidroksi benzoat.....	0,2 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Dispersibl tablet ve rektal süspansiyon hazırlamak için solüsyon.

Her ENTOCORT 2 bileşenden oluşur:

- 2,3 mg uçuk sarı, yuvarlak, bikonveks tablet, bir tarafına B<sup>A</sup><sub>1</sub> yazısı, diğer tarafına 2.3 yazısı kazanmıştır.
- 115 ml'lik renksiz çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Rektum, sigmoid ve inen kolonu içeren ülseratif kolit, proktit.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

**Erişkinler :** Dört hafta boyunca, her gece bir ENTOCORT kullanılır. Tam etki genellikle 2-4 hafta içinde sağlanır. 4 hafta sonunda hasta remisyona girmemişse, tedavi süresi 8 haftaya uzatılabilir.

**Çocuklar:** ENTOCORT'un çocuklarda kullanımıyla ilgili deneyim sınırlıdır. Kullanımı önerilmemektedir.

**Yaşlılar:** Erişkinlerde olduğu gibidir.

**Uygulama şekli:**

Rektal yolla kullanılır.

**ENTOCORT'un doğru kullanımı için talimatlar**

ENTOCORT 2 bileşenden oluşur: Bir dispersibl tablet ve bir çözücü

**Not: Hastayı aşağıdaki hususlarda bilgilendirmek önemlidir:**

- Her ürün ile birlikte kutuda yer alan hasta kullanma talimatındaki talimatları dikkatlice okumaları
- Tabletın tamamen çözüldüğünden emin olacak şekilde, enemayı kullanımdan hemen önce hazırlamaları
- İlacı gece yatmadan önce uygulamaları

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek/karaciğer yetmezliği:** Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda herhangi bir doz kısıtlaması bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:** Çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

**Geriyatrik popülasyon:** Yetişkin hastalar için belirlenen dozun aynısı kullanılmalıdır.

#### 4.3 Kontrendikasyonlar

Budesonide veya ilacın içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sistemik etkili glukokortikoidlerin tipik yan etkileri görülebilir. Potansiyel sistemik etkiler arasında glokom mevcuttur.

Yüksek sistemik etkili glukokortikosteroid tedavisinden ENTOCORT tedavisine geçen hastalara özel dikkat gösterilmelidir. Bu hastalarda adrenokortikal baskılanma söz konusu olabilir. Bu nedenle bu hastaların adrenokortikal fonksiyonları yakından izlenmeli ve sistemik steroidin dozu dikkatli bir şekilde azaltılmalıdır.

Bazı hastalar çekilme döneminde, spesifik olmayan bir şekilde eklem ve kas ağrıları nedeniyle kendilerini iyi hissetmez. Nadir vakalarda, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı ve kusma gibi semptomlar görüldüğünde glukokortikosteroid etkisinin genel yetmezliği düşünülmelidir. Bu durumlarda, bazen, sistemik glukokortikosteroid dozunda geçici bir artış gerekli olmaktadır.

Yüksek sistemik etkili glukokortikosteroid tedavisinden ENTOCORT tedavisine geçişte bazen, daha önce kullanılan sistemik ilaç tarafından kontrol altında tutulan rinit ve egzama gibi alerjik durumlar ortaya çıkabilir.

Azalmış karaciğer fonksiyonu glukokortikosteroid eliminasyonunu etkileyebilir. Bu durum eliminasyon hızını yavaşlatır ve daha yüksek sistemik maruziyete neden olur. Olası sistemik yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Budesonidin oral alımından sonraki farmakokinetiğinin karaciğer fonksiyonundan etkilendiği, orta şiddette hepatik sirozlu hastalarda artmış sistemik yararlanım ile kanıtlanmıştır.

Kendinde veya birinci derece yakınlarında ciddi afektif bozukluğu olan veya geçmişte ciddi afektif bozukluk hikayesi olmuş hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımına karar verirken özel dikkat gösterilmesi gerekir. Bu, depresif veya manik depresif hastalıkları ve geçmişteki steroid psikozunu kapsayacaktır (bkz. Bölüm 4.8). Steroidlerin sistemik etkileri özellikle uzun süre yüksek dozda reçete edildiklerinde ortaya çıkabilir. Bunlar Cushing sendromu, adrenal baskılanma, büyüme geriliği, kemik mineral yoğunluğunda azalma, katarakt, glokom ve oldukça nadiren çok çeşitli psikiyatrik/davranışsal etkileri kapsayabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Ketokonazol ve kobisistat içeren ilaçların da aralarında bulunduğu CYP3A4 inhibisyonu yapan ilaçlarla eşzamanlı kullanımının, budesonidin sistemik yan etki riskini birkaç kat artırdığı bilinmektedir. Eş zamanlı tedaviden kaçınılmalıdır. Ancak tedaviden sağlanacak yararın, kortikosteroidlerin sistemik yan etkilerindeki artışa ağır bastığı durumlarda tedavi gerçekleştirilebilir. Bu durumda hastanın sistemik kortikosteroid yan etkileri izlenmelidir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda, tedaviler arasındaki süre mümkün olduğunca uzatılmalı ve budesonid dozunun azaltılması değerlendirilmelidir.

ENTOCORT kronik olarak aşırı dozda alındığında hiperkortisizm ve adrenal supresyon gibi sistemik glukokortikosteroid etkileri görülebilir. Ancak enema dozaj formu ve uygulama yolu, uzun süreli doz aşımına olanak tanımaz.

ENTOCORT her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, yani esasında "sodyum içermez".

ENTOCORT içeriğindeki metil parahidroksi benzoat ve propil parahidroksi benzoat yardımcı maddeleri alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

Östrojen ve oral kontraseptif kullanan kadınlarda kortikosteroidlerin plazma seviyelerinde ve kortikosteroid etkisinde artmalar olmuştur. Ancak, prednizolon plazma

konsantrasyonunu iki kattan fazla artıran düşük dozlu oral kontraseptif kombinasyonunun, oral yoldan kullanılan budesonidin plazma konsantrasyonuna belirgin bir etkisi olmamıştır.

Budesonid metabolizması temel olarak sitokrom P450 alt sınıfından olan CYP3A4 aracılığı ile gerçekleşmektedir. Bu nedenle, ketokonazol, itrakonazol ve HIV proteaz inhibitörleri gibi bu enzimin inhibitörleri budesonidin sistemik etkisini birkaç kat artırabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Bu durumda, herhangi bir dozun önerilmesi için yeterli bilgi olmadığından kombinasyondan kaçınılmalıdır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda tedaviler arasındaki süre mümkün olduğunca uzatılmalı ve budesonid dozunun azaltılması değerlendirilmelidir. Diğer potent CYP3A4 inhibitörleri de budesonidin plazma seviyelerini bariz artırabilir.

Diğer ilaçların metabolizmasının CYP3A4 vasıtasıyla budesonid tarafından inhibe edilmesi budesonidin bu enzime düşük afinitesinden dolayı olası değildir.

Karbamazepin gibi CYP3A4 indükleyicileriyle birlikte kullanım, budesonid maruziyetini azaltabilir. Bu durumda dozun yükseltilmesi gerekebilir.

Adrenal fonksiyonun baskılanması söz konusu olabileceğinden, pitüiter yetmezliğin teşhisinde kullanılan ACTH stimülasyon testi yanlış sonuç (düşük değerler) verebilir.

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

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

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

Östrojen ve oral kontraseptif kullanan kadınlarda kortikosteroidlerin plazma seviyelerinde ve kortikosteroid etkisinde artmalar olmuştur. Ancak, prednizolon plazma konsantrasyonunu iki kattan fazla artıran düşük dozlu oral kontraseptif kombinasyonunun, oral yoldan kullanılan budesonidin plazma konsantrasyonuna belirgin bir etkisi olmamıştır.

##### **Gebelik dönemi**

ENTOCORT'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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

Gebe hayvanlarda budesonid kullanımı, diğer glukokortikosteroidlerde olduğu gibi, damak yarığı, intrauterin büyüme geriliği ve beyin büyümesi ve gelişimi gibi, fetal gelişme anomalilerine neden olmuştur. Bu bulguların insanlarla ilişkisi henüz ortaya konmamıştır. Ancak, gebelik sırasında uzun süreli veya tekrar eden kullanımda, kortikosteroidler intrauterin büyüme geriliği riskini artırabilir. Kortikosteroidlere prenatal maruziyet sonrasında, teorik olarak, yeni doğanlarda hipoadrenalizm görülebilir, ancak bu durum genellikle doğum sonrasında spontan olarak düzelir ve klinik açıdan nadiren önemlidir. Kortikosteroidlerin kullanımı kaçınılmaz ise, gebeliği normal seyreden hastalarda gebeliğin olmadığı dönemdeki gibi kullanılabilir.

Diğer ilaçlarda da olduğu gibi, ENTOCORT'un gebelik sırasında kullanımında ilacın anneye sağlayacağı faydanın fetüse getireceği riskten fazla olması gerekmektedir.

### **Laktasyon dönemi**

Budesonid anne sütüne geçer. Ancak astımı olan gebelerde inhale idame budesonide (günde 2 kez 200 ya da 400 mcg) ait verilere dayanarak, tedavi dozlarında, emzirilen çocuğun ENTOCORT'a maruz kalması zayıf bir ihtimaldir.

Farmakokinetik çalışmalarda her iki inhale doz seviyesinde, infantın maruz kaldığı budesonid dozunun maternal dozun % 0,3'ü kadar olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda, infantlarda tam biyoyararlanım durumunda ortalama plazma konsantrasyonlarının tespit edilen maternal plazma konsantrasyonlarının 1/600'ü kadar olduğu anlaşılmıştır. İnfantlardan alınan plazma örneklerindeki budesonid konsantrasyonları limit miktarların altında ölçülmüştür. İn hale edildikten, oral ya da rektal yoldan kullanıldıktan sonra, hem inhale budesonid bilgilerine hem de budesonidin doğrusal farmakokinetik özelliklerine dayanarak, terapötik doz aralıklarında emzirilen çocuğun budesonide maruz kalma olasılığının düşük olduğu söylenebilir.

Önerilen dozdan daha yüksek dozlarda budesonid kullanan annelerin çocuklarında bir miktar adrenal süpresyon görülebilir.

Tüm bu bilgiler, emzirenlerde budesonidin oral ve rektal yoldan kullanımına devam edilebileceğini desteklemektedir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

ENTOCORT'un üreme yeteneği/fertilite üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

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

ENTOCORT araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemez.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

ENTOCORT ile ilişkili advers etkiler aşağıda Tablo 1'de sunulmaktadır.

Advers reaksiyonların sıklığı, aşağıdaki sınıflandırma kullanılarak tanımlanır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1000$ ), çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Tablo 1 Sıklık ve sistem organ sınıfına göre advers ilaç reaksiyonları**

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Reaksiyon
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Çok seyrek	Anafilaktik reaksiyon
Endokrin hastalıklar	Seyrek	Adrenal bezin hipofonksiyonu dahil, sistemik glukokortikosteroid etkilerinin belirti ve semptomları
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın	Depresyon
	Yaygın olmayan	Ajitasyon, uykusuzluk, anksiyete, psikomotor hiperaktivite

	Seyrek	Agresyon
Göz hastalıkları	Seyrek	Glokom, subkapsüler katarakt dahil katarakt
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Şişkinlik, bulantı ve diyare gibi gastrointestinal rahatsızlıklar
	Yaygın olmayan	Duodenal veya gastrik ülser
	Seyrek	Pankreatit
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Deri reaksiyonları (ürtiker,eksanem)
	Seyrek	Ekimoz
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Seyrek	Osteonekroz

Seyrek vakalarda doza, tedavi süresine, birlikte veya daha önceden glukokortikosteroid alımına ve kişinin duyarlılığına bağlı olarak adrenal bezin hipofonksiyonunu içeren sistemik glukokortikosteroid etkilerinin belirti ve semptomları rektal olarak uygulanan glukokortikosteroidlerle de görülebilir.

Sistemik steroidler yüksek dozda ve uzun süreli olarak reçete edildiğinde, oldukça nadir olarak, çok çeşitli psikiyatrik/davranışsal etkiler oluşabilir.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların 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**

Glukokortikosteroidlerin doz aşımı sonrasında akut toksisite ve/veya ölüm raporları seyrekdir. Dolayısıyla aşırı dozlarda bile, ENTOCORT doz aşımının klinik bir problem oluşturması beklenmez. Akut doz aşımı durumunda spesifik antidotu yoktur. Eğer yanlışlıkla ENTOCORT dispersibl tablet yüksek dozda oral yolla alınırsa, tedavi hızlı bir gastrik lavaj veya kusmayı takiben destekleyici ve semptomatik tedaviden oluşmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: İntestinal antienflamatuvar ilaçlar – lokal etkili kortikosteroidler  
ATC kodu: A07E A 06

Pediyatrik popülasyon: Ülseratif kolit hastası 47 çocuk üzerinde glukokortikoid enemaların klinik etkililik ve güvenlilikleri 4 haftalık randomize, referans kontrollü paralel grup karşılaştırılması ile araştırılmıştır. Rastgele gruplara ayrılan 7-15 yaş arası 23 çocuk

ENTOCORT enema tedavisi, 6-15 yaş arası 24 çocuk Pred-Clysmas enema tedavisi almıştır. İyileşmenin endoskopik incelenmesi ve klinik ülseratif kolit semptomlarının giderilmesine bakıldığında iyileşmede çeşitlilik gözlenmiştir. 4 haftanın sonunda iyileşme oranları ENTOCORT enema grubu için % 50 Pred-Clysmas grubu için % 71 olarak bulunmuştur. Aradaki fark istatistik olarak anlamlı değildir. ACTH stimülasyonunun ardından incelenen plazma kortizol seviyelerine bakılan primer güvenilirlik sonuçları çeşitlilik göstermiştir. Yüzde oranlarına bakıldığında dördüncü haftada, normal adrenal fonksiyonlu hastalara göre istatistiksel anlamlı farklılıklar bulunmuştur (Entocort %73, Pred-Clysmas % 33). (Çalışma LD-008-0003).

Çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Glukokortikosteroidlerin ülseratif kolit tedavisindeki etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Enflamatuvar medyatör salıverilmesinin inhibisyonu ve sitokine bağlı immün yanıtın inhibisyonu gibi antienflamatuvar etkiler önemli olabilir.

Önerilen dozlarda ENTOCORT enema bazal plazma kortizol düzeylerine ve ACTH stimülasyonuna alınan cevapta klinik olarak önemli bir değişikliğe neden olmaz. Prednizolon enema (günde 25 mg) ile karşılaştırıldığında sabah kortizol plazma düzeyi ve adrenal fonksiyonlar üzerindeki etkisi belirgin olarak daha azdır.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Absorbsiyon:

ENTOCORT'un sağlıklı gönüllülere uygulanmasından sonraki sistemik yararlanımı yaklaşık %15'dir (%3 ila %50 arasında). Geniş değişkenlik muhtemelen hepatik geçişe olanak veren rektal venöz drenajdaki kişiler arası farklılıklardanır. Budesonid rektal uygulamadan sonra 3 saat içinde hızla ve tama yakın emilir.

### Dağılım:

Budesonidin dağılım hacmi yaklaşık 3 L/kg'dır. Plazma proteinlerine ortalama % 85-90 oranında bağlanır. 2 mg budesonidin rektal olarak uygulanmasını takiben ortalama maksimal plazma konsantrasyonu 3 nmol/L'dir (1-9 nmol/L arasında) ve buna 1,5 saatte ulaşılır.

### Biyotransformasyon:

Budesonid karaciğerden ilk geçişte büyük oranda (yaklaşık %90) biyotransformasyona uğrayarak düşük glukokortikosteroid aktivitesi olan metabolitlerine dönüşür. Temel metabolitlerden 6β-hidroksibudesonid ve 16α-hidroksiprednizolonun glukokortikosteroid etkinlikleri budesonidin glukokortikosteroid etkinliğinin %1'inden daha azdır. Budesonid metabolizması temel olarak sitokrom P450 alt sınıfından CYP3A4 aracılığıyla gerçekleşir.

### Eliminasyon:

Metabolitler büyük oranda değişmeden veya konjuge edilerek böbreklerden atılır. İdrarda metabolize edilmemiş budesonide rastlanmamıştır. Budesonid yüksek sistemik klirens

sahiptir (yaklaşık 1,2 L/dak.) ve i.v. ve rektal uygulamadan sonra plazma yarılanma süresi ortalama 2-3 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Budesonid kinetiği doz ile doğrusaldır (3,9 ve 15 mg budesonid ENTOCORT kapsül olarak verildikten sonra  $C_{maks}$  ve EAA'da doz orantısal artışlar ile gösterilmiştir).

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

Akut, subakut veya kronik toksisite çalışmalarının sonuçları budesonidin örn. kilo alımında azalma ve lenfoid dokularda ve adrenal kortekste atrofi gibi sistemik etkilerinin diğer glukokortikosteroidlerin kullanımından sonra görülenlerden daha hafif veya eşdeğer olduğunu göstermiştir.

Altı değişik test yönteminde budesonidin herhangi bir mutajenik veya klastojenik etkisine rastlanmamıştır.

Erkek farelerde yapılan karsinojenite çalışmasında gözlenen beyin gliyomalarının (buradaki gliyomaların görülme sıklığı budesonid, prednizolon, triamsinolon asetonid ile aktif olarak tedavi edilen grupta veya kontrol gruplarında farklı değildir) görülme sıklığındaki artış daha sonraki çalışmalarda doğrulanmamıştır.

Orijinal karsinojenite çalışmasında erkek farelerin karaciğerinde görülen değişiklikler (primer hepatoselüler neoplazmalar) budesonidle tekrarlanan çalışmalarda, referans glukokortikosteroidlerde olduğu gibi, yeniden belirlenmiştir. Bu etkiler büyük bir olasılıkla reseptör etkisine bağlıdır ve böylece bir sınıf etkisini göstermektedir.

Eldeki klinik deneyimler budesonid veya diğer glukokortikosteroidlerin insanlarda beyin gliyomalarını veya primer hepatoselüler neoplazmaları indüklediğini göstermektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz (susuz)  
Krospovidon  
Magnezyum stearat  
Laktoz monohidrat

Kolloidal susuz silika  
Riboflavin sodyum fosfat (E101)

Sodyum klorür  
Metil parahidroksibenzoat (E218)  
Propil parahidroksibenzoat (E216)  
Saf su

## **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinen geçimsizlięi yoktur.

## **6.3 Raf mr**

24 ay

## **6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar**

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

## **6.5 Ambalajın nitelięi ve içerięi**

Dispersibl tabletlerin primer ambalajı alüminyum blisterdir. Vehikln primer ambalajı rektal uygulama ucu olan LDPE ŐiŐedir. Final ambalajda blisterli 2,3 mg'lık 7 dispersibl tablet ve 115 ml'lik 7 vehikül ŐiŐesi bulunur.

## **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler**

KullanılmamıŐ olan ürünler yada atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

EİP EczacıbaŐı İlaç Pazarlama A.Ő.  
Büyükdere Cad. Ali Kaya Sok. No:5  
34394 Levent, İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

Ruhsat No :

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

İlk ruhsat tarihi :

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ**