

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MONOLONG® 40 mg SR mikropellet kapsül

### 2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir kapsül 40 mg İsosorbid-5-mononitrat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz	120 mg
Kapsül boyar maddesi olarak:	
Azorubin	0,010 mg
İndigo karmin	0,047 mg
Titanyum dioksit	0,671 mg
Alkol *	

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

\*Üretim esnasında uçurulur.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Mikropellet Kapsül

Oral kullanım için hazırlanmış kapağı opak mor, gövdesi ise renksiz şeffaf olan yavaş salımlı mikropellet kapsüldür.

### 4.KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1.Terapötik endikasyonlar

- Koroner arter hastalığında anjina ataklarının önlenmesinde,
- Kalp yetersizliğinin semptomatik tedavisinde glikozit, diüretik ve arteryel vazodilatörlerle kombine halinde kullanılır.

#### 4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

**Uygulama şekli:**

Kapsüller oral kullanım içindir ve tamamen yutulmalıdır.

*Yetişkinler:* Günde bir kere 40 mg kapsül. Bazı ciddi durumlarda, dozaj günde iki kere 40 mg kapsüle çıkarılabilir.

*Yaşlılar:* Dozaj ayarlamasını gerektirecek herhangi bir bulgu yoktur.

*Çocuklar:* Çocuklarda tıbbi ürünün etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Yavaş salımlı preparatlar ile tedavi gören bazı hastalarda etkinin azaldığı görülmüştür. Bu gibi hastalarda, aralıklı tedavi daha uygun olabilir. En düşük etkin doz kullanılmalıdır.

Diğer nitrat tedavilerinde olduğu gibi, Monolong® tedavisi de aniden kesilmemelidir. Hem dozaj hem de kullanım sıklığı kademeli olarak azaltılmalıdır.

### 4.3.Kontrendikasyonlar

Hipotansiyona neden olabileceğinden çözülebilir guanilat siklaz uyarıcısı olan riosiguat ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

Preparat, anjina pektorisin akut ataklarının hafifletilmesinde kullanılmaz.

Düşük dolum basıncına sahip akut miyokard enfarktüsü, akut dolaşım bozuklukları (şok, vasküler kollaps) ya da çok düşük kan basıncı, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati (HOCM), konstriktif perikardit, kardiyak tamponad, düşük kardiyak dolum basıncı, aortik/mitral kapak stenozu ve artmış kafa içi basıncı ile ilişkili hastalıklarda (örn. bir kafa travmasından sonra veya serebral hemorojide) kullanılmamalıdır.

Bu ürün, isosorbid mononitrat, listelenen yardımcı maddelere ya da diğer nitratlara karşı duyarlı olduğu bilinen hastalara verilmemelidir.

Fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerinin (sildenafil, tadalafil ve vardenafil gibi) nitratların hipotansif etkisini artırdığı görülmüştür, bu yüzden nitratlar ya da nitrik oksit donorleri ile beraber kullanılmaları kontrendikedir.

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Preparat şu durumlarda özel bir dikkatle alınmalıdır: hasta, kalp (miyokard infarktüsü), göz (glokom gibi), karaciğer, böbrek/üriner sistemi, sindirim sistemi (ülser gibi) tiroid bezi fonksiyon bozukluğundan ve hipotansiyon, serebral hemoraji ya da hasar, düşük vücut sıcaklığı ya da şiddetli anemiden şikayetçi ise ya da geçmişinde şikayetçi olmuşsa.

Özellikle labil dolaşıma sahip hastalarda, ilk doz sonrası sirkülatuvar (dolaşımsal) kollaps semptomları artabilir.

Bu ürün, bazı hastalarda senkop ve postural hipotansiyon semptomlarını artırabilir.

Özellikle baş dönmesi ve sersemlik hali ile seyreden şiddetli postural hipotansiyon durumu özellikle alkol tüketiminden sonra sıklıkla görülür. Hasta yatar/ oturur pozisyondan ayağa kalkmaya ani geçişlerden kaçınılmalıdır. Ayrıca, birkaç saat ayakta kalma, aşırı hareketlilik ya da güneşe maruz kalmaktan kaçınılması tavsiye edilir.

Nitratların sebep olduğu hipotansiyona paradoksik bradikardi eşlik edebilir ve anjinayı arttırabilir.

Kapsüller belirtildiği gibi alınmazsa, tedaviye tolerans gelişebilir. Yavaş salımlı preparatlar ile tedavi gören bazı hastalarda etkide azalma görülmüştür. Bu gibi hastalarda, aralıklı tedavi daha uygun olabilir. En düşük etkin doz kullanılmalıdır.

Bu ilaç ile tedavi süresince, kan basıncı testleri ve karaciğer fonksiyon testleri ile izlem yapılmalıdır.

Bu ilaç, genellikle, çocuklar ve bebekler için kullanılmaz.

Bu preparat laktoz içerdiğinden laktoza karşı duyarlı hastalarda alerjik reaksiyona sebep olabilir.

Alkol içerdiğinden, nitratların hipotansif etkisine karşı duyarlılık belirgin olarak artabilir.

Azorubin içerdiğinden alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

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

Merkezi sinir sistemini etkileyen ilaçlar (trankilizanlar, uyku ilaçları, anti-parkinson ilaçları, antiepileptikler, antialerjikler, ameliyat anesteziikleri ve narkotik analjezikler gibi), antidepresanlar, antihipertansifler ya da başka kalp ilaçları, öksürük ilaçları, soğuk algınlığı preparatları ve antiastmatikler (sempatomimetikler), nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar, migren tedavisinde kullanılan ilaçlar (büyük dozlardaki dihidroergotamin).

Alkol, nitratların hipotansif etkisine karşı duyarlılığı belirgin olarak artırabilir.

Çözülebilir guanilat siklaz uyarıcısı olan riosiguat ile Monolong'un birlikte kullanımı hipotansiyona neden olabilir. Bu nedenle Monolong ile riosiguatın birlikte kullanımı kontendikedir. (bkz bölüm 4.3)

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

##### **Genel Tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

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

Kontraseptif kullanımı ilacın hipotansif etkisinde az miktarda bir azalma gösterir bu tedaviyi etkileyecek düzeyde bir azalma değildir. Kontraseptif kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır.

**Gebelik dönemi:** Gebe kadınlarda uygun ve iyi kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Gebelik sırasında organik nitratlar sadece, anne üzerinde oluşturacağı potansiyel yarar, fetus üzerinde oluşturacağı potansiyel riskten fazla olduğuna karar verildiği takdirde kullanılmalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. Ancak, gebe kadınlar üzerinde yapılmış yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır.

Hayvan çalışmaları insanların vereceği yanıtlar hakkında her zaman öngörülse bilgi sağlama niteliğine sahip olmadığından, gebelik sırasında yalnızca çok gerekli olduğu durumlarda ve bir doktorun denetiminde kullanılmalıdır.

Bu ilacın 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.

**Laktasyon dönemi:** Bu ilacın süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilacın insan sütüne geçtiği bilindiğinden, emziren anneler tarafından bu ilaç dikkatli uygulanmalıdır.

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

Tedavinin başlangıcında baş dönmesi, yorgunluk ve bulanık görme oluşabilir. Bu yüzden hasta, etkilenmesi durumunda araç ya da makine kullanmaması için uyarılır. Alkol kullanılması bu etkileri artırabilir.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

İstenmeyen etkiler daha çok doza bağımlı ve farmakodinamik olarak meydana gelir. Yan etkilerden kızarıklık, postural hipotansiyon, kaşıntı ve kuru cilt kızarıklığı seyrek olarak gözlenir. Tedavinin başlangıcında baş ağrısı meydana gelebilir ama bu durum en düşük doz ile başlayıp kademe kademe artan dozlar uygulanarak azaltılabilir. Başdönmesi ve mide bulantısı gibi semptomlarla hipotansiyon seyrek olarak bildirilmiştir.

Tavsiye edilen doz programı uygulandığında nitrat toleransının gelişimine dair bir bulgu yoktur.

Bildirilen, istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.

Çok yaygın (>1/10); yaygın (>1/100, <1/10); Yaygın olmayan(>1/1000, <1/100); Seyrek (>1/10.000, <1/1000); Çok seyrek (<1/10.000), bilinmeyen (mevcut data ile ölçülemeyen)

İsosorbid-5-mononitrat kullanımı sırasında aşağıdaki istenmeyen etkiler görülebilir.

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Uyuşukluk, baş dönmesi, sersemlik hali

#### **Kardiyak hastalıkları**

Yaygın: Taşikardi

Yaygın olmayan: Artmış anjina pektoris semptomları

#### **Vasküler hastalıkları**

Yaygın: Ayakta iken hipotansiyon

Yaygın olmayan: Dolaşım kollapsı (bazen bradiaritmi ve senkop ile beraber)

Organik nitratların kullanımında, aralarında bulantı, kusma, huzursuzluk, benizde solukluk ve aşırı terleme bulunmak üzere hipotansif yanıtlar bildirilmiştir.

#### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma

Çok seyrek: Mide yanması

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

Yaygın olmayan: Allerjik deri reaksiyonları (örneğin döküntü), kızarıklık

Çok seyrek: Anjiyoödem, Stevens Johnson sendromu, münferit vakalarda eksfoliyatif dermatit

## Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Kuvvetsizlik

Organik nitratların kullanımında, aralarında bulantı, kusma, huzursuzluk, benizde solukluk ve aşırı terleme bulunmak üzere hipotansif yanıtlar bildirilmiştir.

MONOLONG® ile tedavi sırasında, hipoventile alveolar bölgelerdeki kan akışının göreceli olarak redistribüsyonu nedeniyle geçici bir hipoksemi yaşanabilir. Özellikle koroner arter hastalığı olan hastalarda bu durum miyokardiyal hipoksiye yol açabilir.

### 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](mailto:tufam@titck.gov.tr) ; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

### 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

#### *Semptomlar ve belirtiler:*

Baş ağrısı, hipotansiyon, bulantı, kusma, terleme, refleks taşikardi, vertigo, deri kızarıklığı, bulanık görme, senkop, halsizlik, sersemlik, uyku hali, ishal, nabız zayıflaması, bradikardi, anksiyete, bilinç kaybı ve sonunda kardiyak arrest görülebilir. Bazen nörolojik defisit ve konfüzyon ile beraber intrakraniyal basınç artışı görülebilir. Methemoglobinemi (siyanoz, hipoksemi, huzursuzluk, solunumda sıkıntı, konvülsiyon, kardiyak aritmi, dolaşım bozukluğu, intrakraniyal basınç artışı) seyrek olarak oluşur.

#### *Tedavi :*

İlaç alımı durdurulmalı.

Alınacak önlemler ilk anda düşen tansiyonun yükseltilmesine yöneliktir. Bu amaç ile basit olgularda hastanın bacakları yukarıda tutularak, hasta sırt üstü yatırılır. Buna ek olarak hastanın yaşamsal parametreleri yoğun bakım altında izlenmelidir.

Antidotu bulunmadığından, ağır olgularda hasta derhal bir hastaneye sevk edilir, genel şok tedavisi uygulanır. Kan değişimi, oksijen solunumu, redoks maddeleri vb. verilerek methemoglobinemi tedavi edilir. Bunun için %1'lik "metilen mavisi" çözeltisi 1-2 mg/kg dozunda intravenöz yolla uygulanır.

KV tedavi amacıyla çok istisnai olgularda norepinefrin, dopamin, fenilefrin, metoksamin infüzyonu yapılabilir. Ancak epinefrin ve benzeri ilaçlar kontrendikedir. Methemoglobinemi durumunda aşağıdaki antidotlar yan etki ciddiyetine göre kullanılabilir;

1. Vitamin C: 1 g p.o ya da sodyum tuzu IV olarak
  2. Metilen mavisi: % 1'lik metilen mavisi enjeksiyonu (50 ml'e kadar) IV
  3. Toluidin mavisi: Sadece IV olarak ilk dozda 2-4 mg/kg vücut ağırlığı, eğer gerekiyorsa 1 saat aralıklarla 2 mg/kg vücut ağırlığı doz tekrarlanabilir.
- O<sub>2</sub> tedavisi, hemodiyaliz, transfüzyon

Potansiyel olarak toksik miktarın alınmasından sonraki bir saat içinde oral tıbbi kömür tedavisi düşünülmelidir. Doz aşımı sonrasında en az 12 saat gözlem ile kan basıncı ve nabız izlemi yapılmalıdır. Hastanın klinik koşulları uyarınca diğer önlemler alınır. Eğer şiddetli hipotansiyon yukarıdaki işlemlere rağmen devam ediyorsa, inotrop ilaçları kullanmak düşünülmelidir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Kalp hastalıklarında kullanılan vazodilatörler

ATC Kod: C01D A14

Diğer nitritler ve organik nitratlar gibi izosorbit mononitrat da bir reaktif serbest radikal olan nitrik oksite dönüştürülür. Nitrik oksit vücutta endojen olarak da yapılır. Nitrik oksit güçlü bir vazodilatördür. Bu farmakolojik gruba giren tüm ilaçlar için ortak aktif ara madde olan nitrik oksit guanilat siklaz enzimini aktive eder ve böylece siklik guanozin 3',5'-monofosfat (sGMP) sentezini uyarır. Bu ikincil mesajcı düz kas hücrelerinde protein kinaza bağımlı bir seri fosforilasyonu aktive eder; sonunda düz kasta miyozin hafif zincirinin defosforilasyonu gerçekleşir ve bunu kalsiyum iyonlarının salıverilmesi veya çıkarılması takip eder.

#### Düz kası kontrol eden mekanizmalar:

Düz kasın kontraktıl durumu normalde fosforillenmiş miyozin hafif zinciri tarafından sürdürülür ve bu olay kalsiyum iyonlarındaki artışla stimüle olur. Miyozin hafif zincirinin nitrit veya nitrat etkisiyle defosforile olması, hücrenin kalsiyumu bırakması ve böylelikle düz kas hücrelerinin gevşemesi ve vazodilatasyon oluşması için bir sinyaldir.

Nitratlar miyokardın oksijen dengesindeki bozulmayı koroner arterlerde yaptıkları dilatasyondan çok, sistemik ve pulmoner arteriyel kan basıncını düşürmelerine ve periferik dilatasyonla kalp debisini azaltmalarına bağlı olarak düzeltirler. Gerçekten de nitratlar periferik venülleri gevşeterek venöz kanın periferde göllenmesini ve kalbe venöz dolma basıncının her ikisini birden düşürerek, sol ventrikülün sistolik duvar geriliminin azalmasını sağlarlar ve böylece artyük azalır. Sonuç olarak, nitratların neden olduğu vazodilatasyon venöz kapasitansı artırıp, arteriyoler rezistansın düşmesini sağlayarak önyük ve artyükün her ikisinin birden düşmesini ve kalbin oksijen gereksiniminin azalmasını sağlar.

Nitrat ve nitritler koroner arterleri normal olan hastalarda total koroner kan akımını belirgin olarak artırır. Buna karşın iskemik kalp hastalığı olan hastalarda lezyonlu damar yatağındaki kan akımını artırma potansiyelleri düşüktür. Bu durumda sınırlı düzeydeki yararlı etkileri arteriyel ve merkezi venöz basıncı azaltmalarına bağlı olarak miyokardın oksijen tüketimini azaltmalarından kaynaklanır. Deney hayvanlarında yapılan araştırmalar, gliseril trinitratın kan akımını normal sağlıklı damarlardan miyokardın iskemik alanlarına doğru yönlendirdiğini ortaya koymuştur. Bu olayın altında yatan mekanizma gliseril trinitratın lezyona bağlı daralma gösteren koroner arter segmentini *by-pass* eden kolateral damarların dilatasyonunu sağlaması ile açıklanmaktadır.

Nitratlar kalp hızı ve kontraktilesinde geçici refleks kompensatuvar bir artış meydana getirirler. Normalde bu etkileri ile miyokardın oksijen tüketiminin artması gerekir; ancak, ventrikül duvar geriliminde yaptıkları azalma miyokardın oksijen

gereksiniminde net bir düşme meydana getirir ve bu etkileri sonucunda anjina ağrısını iyileştirir.

İzosorbit mononitrat bronş, safra, gastrointestinal kanal, üretra ve uterus düz kası da dahil tüm düz kaslı yapılarda gevşeme meydana getirir. Nitrit ve nitratlar asetilkolin, noradrenalin ve histaminin fonksiyonel antagonistleridir.

Nitrit ve nitratların koroner arter üzerindeki direkt gevşetici etkileri koroner spazma bağlı varyant anjinada önem taşıyabilir. Kalsiyum antagonistleri gibi diğer vazodilatörler de bu tür olgularda etkilidirler. Özetle nitratların antianjinal etkileri şu mekanizmalara bağlı olarak ortaya çıkar: *i.* Arteriyel basıncı ve kalp debisini azaltmalarına bağlı kalbin oksijen gereksinimini azaltmaları; *ii.* Koroner kan akımını kolateraller aracılığıyla iskemik alanlara yönlendirmeleri; *iii.* Varyant anjinadaki koroner spazmı, direkt vazodilatör etkiyle iyileştirmeleri.

Kompansatuvar taşikardi cevabı zayıf bireylere nitrit ve nitratlar yüksek dozda verildiğinde, kompensasyon yetersiz olduğu için kan basıncındaki ani düşmeye bağlı senkop görülebilir. Bu etki kan basıncını etkilemeyen dozlarda kullanıldıklarında seyrek olarak görülmesine rağmen, izosorbit mononitrat kullanan hastaların ilacı oturur pozisyonda veya uzanan almaları uygun olur.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Uzatılmış etkili formülasyonunda alınan isosorbid-5-mononitratın emilim süresi ve dolayısıyla etki süresi, normal tablettten daha uzundur.

Oral olarak alındıktan sonra tümüyle emilen isosorbid-5-mononitrat, karaciğerden ilk geçiş sırasında biyotransformasyona uğramadığından, plazma düzeyleri hastalarda değişiklik göstermez ve klinik etkileri önceden tahmin edilebilir ve tekrarlanabilir niteliktedir.

### Emilim

İzosorbit mononitrat gastrointestinal kanaldan hızla ve tam olarak absorbe olur ve karaciğer metabolize olmaz. Bu nedenle oral yoldan verildiğinde mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %100'dür. Doruk serum konsantrasyonlarına 30-60 dakika içinde ulaşılır. Doruk düzeydeki antianjinal etkileri verilmesinden sonraki 1-4 saat içerisinde belirginleşir. Oral yoldan verilen bir dozunun %4'ten az bir bölümü plazma proteinlerine bağlanır.

### Dağılım

İzosorbit mononitrat vücutta minimal düzeyde dağılıma uğrar.

### Biotransformasyon

Oral olarak alındıktan sonra tümüyle emilen isosorbid-5-mononitrat, karaciğerden ilk geçiş sırasında biyotransformasyona uğramaz.

### Eliminasyon

Glukuronidasyon ile mononitrat ve diğer inaktif metabolitlerine metabolize edilir. İdrar yoluyla atılımından önce ez az %99'u metabolize edilir. Plazma yarılanma ömrü

yaklaşık 5 saattir ve bu değer yaş, renal veya hepatik yetmezlik durumundan etkilenmez.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Yapılan deneysel çalışmalar İzosorbid-5-mononitrat doğrusal bir farmakokinetiği olduğunu göstermiştir.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verisi**

İzosorbit mononitratın toksik etkisi, izosorbit dinitratın toksik etkisine nazaran çok daha azdır. Yüksek dozlarda (60 mg/kg) uzun süreli ilaç verilmesi sonrasında, dişi köpeklerin karaciğer ve böbreklerinde toksisite belirtileri saptanmıştır. Yürütülen çalışmalarda, teratojenik veya mutajenik potansiyeline dair bulgu gözlenmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz  
Şeker  
Mısır nişastası  
Shellac  
Eudragit L  
Eudragit RS  
Saf alkol

Kapsül yardımcı maddeleri:

Azorubin  
İndigokarmin  
Titanyum dioksit  
Jelatin.

### **6.2 Geçimsizlik**

Geçerli değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

48 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25<sup>0</sup>C'nin altındaki oda sıcaklığında kuru bir yerde ve ışıktan korunarak saklanmalıdır.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC/Alüminyum folyo blister paketler– karton bir kutuda prospektüs ile herbiri 10 kapsül içeren 3 blister.

### **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 Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Ali Raif İlaç San. A.Ş.  
Yeşilce Mahallesi  
Doğa Sokak No:4  
34418 Kağıthane/İSTANBUL

**Lisans sahibi ve Üretici firma**  
CTS Chemical Industries Ltd.  
Kiryat Malachi İsrail

## **8. RUHSAT NUMARASI**

104/78

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

**İlk ruhsat tarihi:** 02.Ekim. 1998  
**Ruhsat yenileme tarihi:** 30.10.2007

## **10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ**