KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

URSOFALK® 250 mg/5 ml süspansiyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 ml süspansiyon (= 1 kap ölçek), etkin madde olarak 250 mg ursodeoksikolik asit (sığır safrasından üretilen bir safra asididir) içerir.

Yardımcı madde(ler):

Ksilitol	1600 mg
Sodyum klorür	3,00 mg
Sodyum sitrat $2H_2O$	25,00 mg
Sodyum siklamat	25,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon

Beyaz renkte, limon kokulu homojen oral 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 (radiolusent) 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:

Farklı endikasyonlar için önerilen günlük dozlar şunlardır:

- 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 ursodeoksikolik asit (akşamları yatmadan önce 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:

1 ay-18 yaş arasındaki çocuklarda 20 mg/kg/gün (2-3 eşit bölünmüş dozlarda) gerektiğinde 30 mg/kg/gün'e çıkartılabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

- Kolesterol safra taşlarının eritilmesinde:

URSOFALK®, gece 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 ile tedavinin başarısı kontrol edilmelidir.

- Primer biliyer sirozun (PBS) semptomatik tedavisinde:

İlk 3 aylık tedavide, URSOFALK® gün içinde bölünmüş doz olarak alınmalıdır. Karaciğer değerlerinde iyileşme olduğunda, günlük doz gece yatmadan önce bir defada alınabilir.

Primer biliyer siroz vakalarında URSOFALK® kullanımı için bir süre kısıtlaması yoktur.

Primer biliyer sirozlu hastalarda, seyrek vakalarda, tedavi başlangıcında hastalığın semptomlarında (kaşıntı vb. gibi) kötüleşme görülebilir. Böyle bir durum meydana gelir ise URSOFALK® tedavisine günlük dozu azaltılarak devam edilir. Ve her hafta günlük URSOFALK® dozu artırılarak önerilen doza kadar çıkılır.

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 planlanmalıdır.

Uygulama şekli:

URSOFALK® düzenli olarak kullanılmalıdır.

Vücut ağırlığı 47 kg'dan az olan hastalarda ve yutma zorluğu olan hastalarda ursodeoksikolik asidin bu formu kullanılabilir.

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:

URSOFALK®'ın kullanımı ile ilgili yaş sınırlaması yoktur. Pediyatrik popülasyonda etkililik ve güvenlilik konusunda yeterli kanıt mevcut değildir. Pediyatrik kullanımda ursodeoksikolik asit kullanımı vücut ağırlığına ve hastanın durumuna bağlıdır. 6 yaşın altındaki çocuklarda ursodeoksikolik asidin bu formu kullanılabilir. Çok nadiren, vücut ağırlığı 10 kg altındaki çocuklar etkilenebilir. Bu durumda, tek kullanımlık şırınga kullanılmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

URSOFALK®'ın kullanımı ile ilgili yaş sınırlaması yoktur. Yetişkinler için verilen pozoloji ve uygulama şekli geriyatrik popülasyon için de geçerlidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

URSOFALK®, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Ursodeoksikolik asit gibi safra asitlerine veya URSOFALK®'ın diğer bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda
- Safra kesesi veya yollarının akut inflamasyonu,
- Safra yolları tıkanıklığı (ana safra kanalı veya sistik kanal tıkanıklığı),
- Sık biliyer kolik atakları,
- Radyoopak kalsifiye safra kesesi taşı,
- Safra kesesi kontraktilite bozukluğu,
- Aktif gastrik veya duodenal ülserleri olan hastalarda veya safra asitlerinin enterohepatik dolaşımını engelleyen barsak veya hepatik bozuklukları olan hastalarda, örn. ileal rezeksiyon ve stoma, rejyonel ileit, ekstra hepatik kolestaz, ciddi ve akut karaciğer hastalıkları.

6-18 yaş arası çocuklarda kistik fibrozis ile ilişkili hepatobiliyer bozuklukların tedavisinde kullanıldığında:

- Safra atrezisi olan çocuklarda başarısız portoenterostomi veya safra akışının iyi geri kazanımı olmadığı durumlarda

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

URSOFALK®, 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 aşamalardaki hastalarda herhangi bir karaciğer fonksiyon bozukluğunun erken teşhisini sağlayacaktır.

Safra kolesterol taşlarının kullanıldığında:

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

URSOFALK®, safra kesesi X-ışını görüntülemesinde görülemeyen veya kalsifiye safra kesesi taşı olan, safra kesesi kontraktilitesi bozuk ya da sık biliyer kolik atakları olan hastalarda, kullanılmamalıdır.

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

İleri evre primer biliyer sirozun (PBS) tedavisinde kullanıldığında:
Çok seyrek vakalarda hepatik sirozun dekompansasyonu görülebilir. Tedavi kesildiğinde kısmen geri döner.

PBS olan hastalarda, seyrek vakalarda klinik belirtiler, tedavinin başlangıcında kötüleşebilir; örneğin kaşıntı artabilir. Bu durumda, URSOFALK®'ın dozu günde bir kap ölçeğe (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 tedavi sonlandırılmalıdır.

Diyetle aşırı miktarda kalori ve kolesterol alımından kaçınılmalıdır.

URSOFALK® ksilitol içerir. Hafif derecede laksatif etkisi olabilir. Kalori değeri 2.4 kcal/g ksilitol'dür.
Bu tıbbi ürün, her 35 mL'sinde (7 kap ölçeğe eşdeğer) 3,01 mmol (69,23 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

URSOFALK® 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 konsantrasyonlarını (C_{maks}) 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 C'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 URSOFALK® alan hastalar, hormonal oral doğum kontrol ilaçları safra taşı oluşumunu artırabileceğinden, hormonal olmayan etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Açıkça gerekli olmadıkça, gebelik döneminde ursedeoksikolik asit kullanılmamalıdır.

Tedaviye başlanmadan önce gebelik söz konusu olmadığından emin olunmalıdır.

URSOFALK®'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebeliğin erken fazında 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 URSOFALK® tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve URSOFALK tedavisinin emziren 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

URSOFALK®'ın 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 şu esaslar kullanılarak sıralandırılmaktadır: çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000), bilinmeyen (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Gastrointestinal hastalıkları

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 PBS tedavisi sırasında dekompanse hepatik siroz (ileri evredeki primer biliyer sirozun tedavisi kesildikten sonra kısmi gerileme görülmüştür).

Deri ve deri altı 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 bildirimleri 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 aşımlarından farklı olarak alınan miktarın çoğu dışkı ile atılır.

Spesifik önlem gerekmemektedir. 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 olayla ilişkilidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sindirim sistemi ve metabolizma/ Safra asitleri ve türevleri

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 karaciğer hastalıklarındaki 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.

6-18 yaş arası çocuklarda kistik fibrozis ile ilişkili hepatobiliyer bozuklukların tedavisinde kullanıldığında:
Safra atrezisi olan çocuklarda başarısız portoenterostomi veya safra akışının iyi geri kazanımı olmadığı durumlarda

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

Emilimden sonra safra asidinin hemen hemen hepsi glisin ve taurin amino asitleri ile karaciğerde konjuge edilir ve safra ile 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 safra asitlerinde de relatif bir düşüş gözlenmiştir.

Biyotransformasyon:

Ursodeoksikolik asit, barsak bakterilerinin etkisi ile kısmi yıkıma uğrar ve 7 ketolitokolik asit ve litokolik aside dönüşür. Litokolik asit karaciğer için toksik bir asit olup, bazı hayvan türlerinde karaciğer parankim hasarlarına neden olmaktadır. 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 yarılanma ömrü 3,5 ile 5,8 gün arasındadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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 (örn. 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 çalışmalarda, kg vücut ağırlığı başına 2000 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 fertilite üzerinde etkisi olmamış ve ursodeoksikolik asit doğum öncesi veya sonrasındaki dölün gelişimini etkilememiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzoik asit
Sitrik asit
Gliserol
Mikrokristalin selüloz
Karboksimetilselüloz sodyum
Sodyum klorür
Sodyum sitrat 2 H_2O
Sodyum siklamat
Propilen glikol
Ksilitol
Limon aroması
Deiyonize su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

- Açılmamış bitmiş ürün için:

48 ay

- Açılmış bitmiş ürün için:

4 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25ºC'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Şişe: 300 ml bal renkli şişe.
Kapak: Beyaz, çocuk kilidi olan, iç kısmı renksiz polipropilen/polietilen (PP/LDPE) vidalı kapak.

Ölçekli kap: Renksiz, polipropilenden yapılmış, üzerinde 1.25 ml, 2.5 ml, 3.75 ml, 5 ml şeklinde 4 ölçek işareti bulunan kap.

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

ALİ RAİF İLAÇ SAN. A.Ş.
Yeşilce Mahallesi
Doğa Sokak No: 4
34418 Kağıthane-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

122/58

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03.07.2007
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: