

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİMONAL %0.2 göz damlası, çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Her 1 ml’de;

1,3 mg Brimonidine eşdeğer Brimonidin tartarat 2.00 mg

Yardımcı maddeler:

Her 1 ml’de;

Benzalkonyum klorür 0.05 mg

Yardımcı maddelerin tüm listesi için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Göz damlası, çözelti.

Berrak, sarı renkli, pratik olarak partikülsüz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RİMONAL, açık açılı glokomu veya oküler hipertansiyonu olan hastalarda yükselmiş intraoküler basıncı düşürmek için;

- Topikal beta-blokör tedavisi kontrendike olan hastalarda monoterapi olarak,
- Hedef intraoküler basınca tek bir ajanla ulaşılamadığında, intraoküler basıncı düşüren diğer ilaçlara ek tedavi olarak kullanılır (Bkz. Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler

Önerilen RİMONAL dozu, etkilenen göze 12 saat arayla günde 2 kez 1 damladır.

Uygulama şekli:

Göze damlatılarak kullanılır.

Diğer göz damlaları ile olduğu gibi, sistemik absorpsiyonu en aza indirmek için her damladan sonra bir dakika süreyle medial kantustaki lakrimal keseye parmak ucu ile bastırılması (punktal oklüzyon) önerilir. Bu, her bir damlanın damlatılmasının ardından hemen yapılmalıdır.

Birden fazla topikal oftalmik ilaç kullanılıyorsa, diğer ilaçlar 5-15 dakika arayla uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

RİMONAL'in içeriğindeki brimonidin tartarat ile böbrek yetmezliği olan hastalarda klinik çalışma gerçekleştirilmemiştir (Bkz. Bölüm 4.4). Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda RİMONAL dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

RİMONAL'in içeriğindeki brimonidin tartarat ile karaciğer yetmezliği olan hastalarda klinik çalışma gerçekleştirilmemiştir (Bkz. Bölüm 4.4). Bu nedenle karaciğer yetmezliği olan hastalarda RİMONAL dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

RİMONAL'in içeriğindeki brimonidin tartarat ile adolesanlarda (12-17 yaş) klinik çalışma gerçekleştirilmemiştir.

RİMONAL'in 12 yaşın altındaki hastalarda kullanımı önerilmemektedir ve RİMONAL 2 yaşın altındaki çocuklarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.9). Brimonidin tartarat yeni doğanlarda kullanıldığında şiddetli istenmeyen etkilerin gözlemlendiği bilinmektedir.

RİMONAL'in içeriğindeki brimonidin tartaratın çocuklardaki etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

RİMONAL için geriyatrik popülasyonda doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

RİMONAL,

- Brimonidin tartarata veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- 2 yaşın altındaki çocuklarda,
- Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörü kullanan hastalarda,
- Emzirme döneminde,
- Nöradrenerjik iletimi etkileyen antidepresanları (örn; trisiklik antidepresanlar ve mianserin) kullanan hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

2 yaş ve üzeri çocuklarda, özellikle 2-7 yaş arası ve/veya kilosu 20 kg'ın altındaki çocuklara RİMONAL tedavisi dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır ve hastalar şiddetli somnolans nedeniyle yakından takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Ağır veya stabil olamayan ve kontrol edilmeyen kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda RİMONAL dikkatli kullanılmalıdır.

Brimonidin tartarat ile yapılan klinik çalışmalarda hastaların bir kısmında (%12.7) oküler alerjik reaksiyon gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Eğer RİMONAL tedavisi sırasında alerjik reaksiyon gözlenirse, tedavi sonlandırılmalıdır.

Brimonidin tartarat ile gecikmiş oküler aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlenmiştir ve bazılarının göz içi basıncında artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

RİMONAL, depresyon, serebral veya koroner yetmezlik, Raynaud fenomeni, ortostatik hipotansiyon veya tromboanjitis obliterans olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Brimonidin tartarat ile karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda klinik çalışma yapılmadığından bu hastalarda RİMONAL dikkatli kullanılmalıdır.

RİMONAL koruyucu olarak benzalkonyum klorür içermektedir. Benzalkonyum klorür gözde irritasyona sebebiyet verebilir. Yumuşak kontakt lenslerle temasından kaçınınız. Uygulamadan önce kontakt lensi çıkartınız ve lensi takmak için en azından 15 dakika bekleyiniz. Yumuşak kontakt lenslerin renklerinin bozulmasına neden olduğu bilinmektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

RİMONAL, monoamin oksidaz (MAO) inhibitörü kullanan hastalarda ve nöradrenerjik iletimi etkileyen antidepresanları (örn; trisiklik antidepresanlar ve mianserin) kullanan hastalarda kontrendikedir.

Brimonidin tartarat ile spesifik ilaç etkileşim çalışmalarının yürütülmemiş olmasına rağmen santral sinir sistemi depresanları ile (alkol, barbitüratlar, opiatlar, sedatifler veya anestezipler) additif ya da potansiyalize edici bir etki göz önünde bulundurulmalıdır.

Brimonidin tartarat uygulamasından sonra kan dolaşımındaki katekolamin seviyesi ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır. Dolaşımdaki aminlerin metabolizmasını ve alınışlarını etkileyen ilaçları (ör; klorpromazin, metilfenidat, rezepin) kullananlarda RİMONAL tedavisi sırasında dikkatli olunması tavsiye edilmektedir.

Brimonidin tartarat uygulamasından sonra, bazı hastalarda klinik olarak anlamlı olmayan kan basıncı düşüşü gözlenmiştir. Dolayısıyla, RİMONAL ile eş zamanlı olarak antihipertansifler ve/veya kardiyak glikozidler gibi ilaçlar kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Alfa-adrenerjik agonistler ile etkileşebilecek veya bunların etkilerini engelleyebilecek (izoprenalin, prazosin gibi adrenerjik reseptör antagonistleri veya agonistleri) sistemik bir ilaç (farmasötik şekline bakmaksızın) eş zamanlı olarak uygulanmaya başlanacaksa (ya da dozu değiştirilecekse) dikkatli olunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

RİMONAL'in içeriğindeki brimonidin tartarat ile ilgili gebelikte maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvan çalışmalarında brimonidin tartarat herhangi bir teratojenik etkiye neden olmamıştır. Tavşanlarda yapılan çalışmada insanlara uygulanan tedavide ulaşılan plazma seviyelerinden daha yüksek plazma seviyesindeki brimonidin tartarat, preimplantasyon kaybında artışa ve postnatal büyümede azalmaya neden olmuştur. RİMONAL gebelik sırasına sadece anneye olan potansiyel yararı fetüse olan potansiyel riskinden daha fazla ise kullanılmalıdır.

RİMONAL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

RİMONAL'in içeriğindeki brimonidin tartaratın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Brimonidin tartarat yavrularını emziren sıçanların sütüne geçmektedir. RİMONAL, bebeğini emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / fertilite

RİMONAL'in içeriğindeki brimonidin tartaratin üreme yeteneği / fertilite üzerine etkisi ile ilgili veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

RİMONAL'in içeriğindeki brimonidin tartarat araba veya makine kullanımını etkileyecek şekilde yorgunluk ve/veya halsizliğe ve özellikle geceleri ya da az ışıklı ortamda bulanık görmeye ve/veya görme bozukluklarına neden olabilir. Hastalar araç veya makine kullanmadan önce bu belirtilerin geçmesini beklemelidirler.

4.8. İstenmeyen etkiler

RİMONAL'in içeriğindeki brimonidin tartarat ile en sık bildirilen istenmeyen etkiler ağız kuruluğu, oküler hiperemi, yanma/batmadır ve hastaların %22-25'inde gözlenmiştir. Bu istenmeyen etkiler genellikle geçicidir ve tedaviyi sonlandıracak derecede şiddetli değildir.

Brimonidin tartarat ile yapılan klinik çalışmalarda, çalışmanın 3. ve 9. ayı arasında hastaların %12.7'sinde oküler alerjik reaksiyon semptomları gözlenmiştir ve hastaların %11.5'inde tedavinin sonlandırılmasına neden olmuştur.

Her bir sıklık grubu içinde istenmeyen etkiler azalan ciddiye sırasına göre sunulmuştur. İstenmeyen etkiler, aşağıdaki sıklık derecelerine göre belirtilmiştir:

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).

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar/aritmiler (bradikardi ve taşikardiyi içeren)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı, uykuya meyilli olma

Yaygın: Baş dönmesi, anormal tat alma

Çok seyrek: Senkop

Göz hastalıkları

Çok yaygın: Oküler iritasyon (hiperemi, yanma ve batma, kaşıntı, yabancı cisim varlığı hissi, konjunktival foliküller), bulanık görme, alerjik blefarit, alerjik blefarokonjunktivit, alerjik konjunktivit, oküler alerjik reaksiyon ve foliküler konjunktivit

Yaygın: Lokal iritasyon (göz kapağında hiperemi ve ödem, blefarit, konjunktival ödem ve akıntı, oküler ağrı ve sulanma), fotofobi, korneal erozyon ve korneal boyanma, göz kuruluğu, konjunktivada beyazlaşma, anormal görme, konjunktivit

Çok seyrek: İritis, miyozis

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Üst solunum yolu semptomları

Yaygın olmayan: Burun kuruluğu

Seyrek: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Oral kuruluk

Yaygın: Gastrointestinal semptomlar

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Hipertansiyon, hipotansiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Çok yaygın: Yorgunluk

Yaygın: Asteni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Sistemik alerjik reaksiyonlar

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Depresyon

Çok seyrek: İnsomnia

Aşağıda yer alan istenmeyen etkiler brimonidin tartaratın pazarlama sonrası kullanımı sırasında bildirilmiştir. Bu istenmeyen etkiler büyüklüğü bilinmeyen bir popülasyon tarafından gönüllü olarak bildirilmeleri nedeniyle sıklıkları bilinmiyor olarak tanımlanmıştır.

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: İridosiklitis (anterior üveit), göz kapağında kaşıntı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Eritem, yüzde ödem, kaşıntı, döküntü ve vazodilatasyon

Brimonidin tartaratın konjenital glokom tedavisinin bir parçası olarak kullanıldığı durumlarda doz aşımına bağlı olarak, brimonidin kullanan yeni doğan ve bebeklerde bilinç kaybı,

uyuşukluk, somnolans, hipotansiyon, hipotoni, bradikardi, hipotermi, siyanoz, solukluk, solunum depresyonu ve apne bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.3).

Beta-blokörler ile yeteri kadar kontrol edilemeyen glokomu olan 2-7 yaş arası çocuklarla yapılan, brimonidin tartaratın ek tedavi olarak kullanıldığı, 3 aylık, faz 3 çalışmada somnolans prevalansı yüksek (%55) bulunmuştur. Çocukların %8'inde somnolans şiddetli olarak gözlenmiştir ve %13'ünde tedavinin sonlandırılmasına neden olmuştur. Somnolans insidansı yaşın artmasıyla azalmıştır, en az (%25) 7 yaşındaki grupta gözlenmiştir ancak insidans daha çok kilodan etkilenmiştir. Kilosu >20 kg olan çocuklar (%25) ile karşılaştırıldığında ≤ 20 olan çocuklarda (%63) somnolans gözlenme sıklığı daha yüksek bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.4).

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 (TUFAM)'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

Oftalmik doz aşımı (yetişkinler):

Bildirilen vakalarda raporlanan olaylar genelde istenmeyen etkiler başlığı altında listelenen advers reaksiyonlardır.

Kazara yutulma sonucu sistemik doz aşımı (yetişkinler):

Yetişkinlerde brimonidinin kazara yutulmasıyla ilgili çok sınırlı veri mevcuttur. Günümüze kadar raporlanan tek advers olay hipotansiyondur. Hipotansiyon epizodunu takiben rebound hipertansiyon rapor edilmiştir.

Doz aşımının tedavisi, destekleyici ve semptomatik tedaviyi içermektedir, hastanın hava yollarının açık olmasına dikkat edilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalar tarafından brimonidinin kazara yutulmasının ardından aşağıda yer alan ciddi advers etkiler bildirilmiştir. Hastalarda merkezi sinir sistemi depresyonu semptomları, tipik olarak geçici koma, düşük seviyede bilinç kaybı, letarji, somnolans, hipotoni, bradikardi, hipotermi, solukluk, solunum depresyonu ve apne gözlenmiştir ve hastalar yoğun bakıma alınıp gerekirse entübasyon uygulanmıştır. Tüm hastaların, tedavinin ardından 6-24 saat içinde iyileştiği bildirilmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oftalmik-Glokom tedavisinde kullanılan sempatomimetikler

ATC Kodu: S01EA05

Brimonidin tartarat, selektif bir alfa-2 adrenerjik reseptör agonistidir ve alfa-1 adrenoseptörlere göre alfa-2 adrenoseptör selektivitesi 1000 kat daha fazladır.

Bu seçiciliğe bağlı olarak midriyazis ve insan retina ksenogreftleri ile ilişkili olarak mikrosirkülasyonda vazokonstriksiyon görülmez.

Topikal olarak uygulanan brimonidin tartarat, kardiyovasküler veya pulmoner parametrelere minimal etki ile intraoküler basıncı düşürür.

İstenmeyen etki göstermeyen bronşial astımlı hastalara ait sınırlı veriler mevcuttur.

Brimonidin tartaratın etki başlangıcı hızlıdır ve doz uygulanmasının ardından 2 saat sonra doruk oküler hipotansif etki görülür. 1 yıl süren 2 klinik çalışmada brimonidin tartarat intraoküler basıncı ortalama 4-6 mmHg düşürmüştür.

Hayvanlarda ve insanlarda yapılan florofotometrik çalışmalar, brimonidin tartaratın dual etki mekanizması olduğunu ileri sürmektedir. Brimonidin tartaratın aköz hümör yapımını azaltıp, uveoskleral yoldan atılımını arttırarak intraoküler basıncı azalttığı düşünülmektedir.

Klinik çalışmalar brimonidin tartaratın topikal beta blokörler ile kombinasyon halinde kullanıldığında etkili olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda kısa süreli çalışmalar, brimonidin tartaratın travoprost (6 hafta) ve latanoprost (3 ay) ile kombinasyon halinde kullanımının klinik olarak anlamlı bir etkisi olduğunu ileri sürmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İnsanlarda oral uygulamayı takiben brimonidin tartarat hızlı ve iyi bir şekilde emilir. Brimonidin tartarat içeren %0.2'lik solüsyonun 10 gün, günde 2 kez oküler olarak uygulanmasının ardından plazma konsantrasyonu düşük bulunmuştur (ortalama C_{maks} 0.06 ng/ml'dir). Çoklu doz uygulamasının ardından (10 gün boyunca günde 2 kez) kanda hafif bir birikim gözlenmiştir. Kararlılık durumunda EAA 12 saat boyunca (EAA_{0-12 saat}) 0.31 ng.saat/ml'dir, bu değer ilk dozdan sonra 0.23 ng.saat/ml olarak bulunmuştur. Topikal doz

uygulamasının ardından sistemik dolaşımdaki ortalama görünür yarı-ömrü yaklaşık olarak 3 saat olarak bulunmuştur.

Dağılım:

Topikal uygulamanın ardından plazma proteinlerine bağlanma oranı %29'dur. *In vivo* ve *in vitro* ortamda oküler dokularda brimonidin reversibl olarak melanine bağlanır. 2 hafta boyunca oküler uygulamanın ardından brimonidin tartaratın iris, siliyer cisim ve koroid retinadaki konsantrasyonu, tek doz uygulanmasının ardından gözlenen konsantrasyonun 3-17 katı olarak bulunmuştur. Birikim, melanin yokluğunda gerçekleşmez.

İnsanda melanin bağlanmasının önemi bilinmemekle birlikte, ne 1 yıla kadar brimonidin tartarat ile tedavi edilen hastaların biyomikroskopik göz değerlendirmelerinde anlamlı oküler advers reaksiyon gözlenmiş ne de maymunlar ile yapılan 1 yıllık oküler güvenilirlik çalışması sırasında önerilen brimonidin tartarat dozunun 4 kez verilmesinin ardından anlamlı oküler toksisite gözlenmiştir.

Yaşlılarda sistemik dolaşıma geçiş oldukça düşüktür ve tek dozdan sonra genç erişkinlerle karşılaştırıldığında C_{maks} , EAA (eğri altındaki alan) ve görünür yarı-ömür yaşlılarda aynı bulunmuştur.

Biyotransformasyon:

Brimonidin tartaratın metabolizasyonu başlıca karaciğerde gerçekleşmektedir. İnsan ve hayvan karaciğeri kullanılarak gerçekleştirilen *in vitro* çalışmalar, brimonidin tartaratın metabolize olmasına büyük ölçüde aldehit oksidaz ve sitokrom P450'nin aracı olduğunu göstermektedir.

Eliminasyon:

İnsanlara oral doz uygulamasının ardından uygulanan dozun büyük bir kısmı (%75 kadarı) 5 gün içerisinde metabolitleri olarak idrarla atılır. İdrarda değişmemiş ilaç tespit edilmemiştir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Topikal olarak tek doz (%0.08, %0.2 ve %0.5) brimonidin tartarat uygulanmasının ardından, plazma C_{maks} ve EAA değerlerindeki doz orantısallığında büyük bir sapma gözlenmemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

Brimonidin tartaratın tek doz uygulanmasının ardından genç erişkinler ile karşılaştırıldığında C_{maks} , EAA ve görünür yarı ömür yaşlılarda (65 yaş ve üzeri) aynıdır ve bu durum sistemik emilim ve eliminasyonun yaştan etkilenmediğini göstermektedir.

Yaşlı hastalar ile gerçekleştirilmiş 3 aylık klinik çalışma verileri, brimonidin tartaratın sistemik maruziyetinin düşük olduğunu göstermektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, üreme toksisitesine ilişkin konvansiyonel çalışmalara dayandırılan prelinik veriler, insanlar için özel hiçbir tehlike göstermemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzalkonyum klorür

Borik asit

Kalsiyum klorür dihidrat

Magnezyum klorür heksahidrat

Potasyum klorür

Sodyum borat dekahidrat

Hidroksipropil metilselüloz

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit

Hidroklorik asit

Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Açıldıktan sonra 25°C'nin altında tutularak 4 hafta içinde kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

RİMONAL %0.2 göz damlası, çözelti, LDPE- HDPE kapak ile kapatılmış, LDPE damlalıklı, 5 ml çözelti içeren 5 ml'lik opak LDPE şişeler içerisinde kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda ambalajlanır.

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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2018/39

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.01.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ