

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HERNOVİR 800 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF

BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet;
800 mg asiklovir içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz..... 400mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz renkli, bir yüzü çentikli, oblong tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- *Varicella* (suçiçeği) enfeksiyonlarında ve *Herpes Zoster* (zona) enfeksiyonunda endikedir. Zona tedavisine erken başlandığında, asiklovirin ağrının giderilmesinde faydalı etkisi olduğu ve post herpetik nevralji görülme sıklığını azalttığı görülmüştür.
- Genellikle ilerlemiş HIV hastalığında (CD4+ hücre sayısı < 200/mm³ olan AIDS veya ciddi ARC hastalarını içerir) veya kemik iliği naklini takiben ciddi bağışıklık sistemi yetersizliği olan hastaların tedavisinde endikedir. Çalışmalar oral asiklovirin antiretroviral tedavi ile birlikte verildiğinde ilerlemiş HIV hastalığı bulunan hastaların mortalitesinde azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Bir aylık intravenöz asiklovir tedavisinden sonra verilen oral asiklovir kemik iliği alıcılarının mortalitesini düşürmüştür.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler:

Varicella ve Herpes zoster tedavisi: 800 mg HERNOVİR günde 5 kez, yaklaşık 4 saat arayla, gece dozu atlanarak alınmalıdır. Tedavi 7 gün sürmelidir. Ağır bağışıklık yetersizliği olan olgularda (örn. kemik iliği nakli sonrası) ya da barsaktan emilim bozukluğu olan hastalarda intravenöz uygulama yapılabilir. Enfeksiyon başladığında tedavi mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Döküntü ortaya çıkar çıkmaz başlanan tedavi çok daha iyi sonuçlar vermektedir.

Ağır bağışıklık yetersizliği olan hastalar: HERNOVİR 800 mg günde 4 kez, yaklaşık olarak 6 saatlik aralıklarla alınmalıdır. Kemik iliği alıcılarında bu tedavi i.v. asiklovir ile 1 aya kadar

devam ettirilebilir. Kemik iliği transplant hastalarında tedavi süresi 6 aydır (Transplanttan sonra 1. aydan 7. aya kadar). İlerlemiş HIV hastalığı olanlarda tedavi 12 aydır ama bu hastalar tedavinin daha uzun sürmesinden fayda sağlayabilirler.

Uygulama şekli:

Oral olarak alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara asiklovir uygulanırken dikkatli olunması tavsiye edilir. Yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.

Böbrek işlevi ciddi şekilde bozulmuş hastaların (kreatinin klerensi 10 ml/dak'dan az) *Varicella* ve *Herpes zoster* enfeksiyonlarının tedavisinde ve ağır immun yetmezliği olan hastaların tedavisinde dozun günde 2 defa, 12 saatte bir, 800 mg ve böbrek işlevi az bozulmuş hastalarda (kreatinin klerensi 10 ml/dak-25 ml/dak arası) günde 3 defa, 8 saatte bir 800 mg olarak ayarlanması önerilir.

Pediyatrik popülasyon:

Varicella enfeksiyonlarının tedavisi için 6 yaş üzeri çocuklarda günde 4 kez 800 mg ve 2-6 yaş arasındaki çocuklarda ise günde 4 kez 400 mg HERNOVİR kullanılır. 2 yaş altındaki çocuklarda ve infantlarda günde 4 kez 200 mg HERNOVİR verilebilir. Verilecek doz bu yaşta 20 mg/kg şeklinde (toplam doz günde 800 mg'ı geçmemek üzere) de hesaplanabilir. Tedavi 5 gün süre ile uygulanmalıdır.

Bağışıklık sistemi sağlam çocuklarda *Herpes zoster* tedavisinde kullanım ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Ağır bağışıklık yetersizliği olan 2 yaş üzeri çocuklarda sınırlı sayıda veri erişkin dozunun kullanımını önermektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda total asiklovir klerensi kreatinin klerensine paralel olarak düşer. Yüksek dozda oral HERNOVİR kullanan yaşlı hastalarda yeterli hidrasyon mutlaka sağlanmalıdır. Böbrek işlevi bozuk yaşlı hastalarda dozun azaltılmasına özellikle dikkat edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Asiklovir veya valasiklovire aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Yaşlı hastalar ve böbrek bozukluğu olan hastalarda: Asiklovir renal klerens yoluyla elimine edilir ve bu nedenle böbrek bozukluğu olan hastalarda dozun azaltılması gerekmektedir (Bkz: Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi). Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarının azalması muhtemeldir. Bu nedenle, bu grup hastalarda doz azaltılma ihtiyacı dikkate alınmalıdır. Hem yaşlı hastalar hem de böbrek bozukluğu olan hastalarda nörolojik yan etki gelişme riski yüksektir ve bu etkilerin varlığı yakından izlenmelidir. Rapor edilmiş vakalarda, bu reaksiyonlar genellikle tedavinin kesilmesiyle geri dönüşümlü olmuştur (Bkz: İstenmeyen etkiler)

Hidrasyon durumu: Asikloviri yüksek dozda oral olarak alan hastalarda yeterli hidrasyon sağlandığına dikkat edilmelidir.

Tüm hastalar, özellikle aktif lezyonlar görülmeye başlandığında, virüsü yayma potansiyelinden kaçınmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Önemli bir etkileşim belirlenmemiştir.

Asiklovir aktif renal tübüler sekresyon ile değişmeden idrarla atılır. Bu mekanizma ile yarılan ve asiklovir ile birlikte verilen herhangi bir ilaç asiklovir plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. Probenesid ve simetidin bu mekanizma ile asiklovirin EAA değerini arttırır ve renal klerensini azaltır. Benzer artışlar asiklovir, bağışıklığı baskılanmış transplant hastalarında kullanılan yüksek doz mikofenolat mofetil ile birlikte kullanıldığında, asiklovir ve mikofenolatın inaktif metabolitinin EAA değerinde de gösterilmiştir. Bununla birlikte asiklovirin geniş terapötik indeksi nedeniyle doz ayarlaması gerekli değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Sınırlı sayıdaki gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, asiklovirin gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. 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 (bkz. kısım 5.3).

Asiklovir pazara çıktıktan sonra herhangi bir asiklovir formülasyonu kullanan kadınlarda gelişen gebelikler, gebelik kayıtları halinde dökümente edilmiştir. Bu kayıtlardan elde edilen bulgular, tüm popülasyon ile asiklovir kullanan hastalarda görülen doğum kusurları sayısı karşılaştırıldığında bir artış olmadığını göstermiştir ve herhangi bir doğum kusuru genel bir neden öne sürmek için daha önce rastlanmamış bir özellik veya tutarlı bir patern göstermemiştir.

Asiklovirin kullanımı ancak potansiyel yararların bilinmeyen muhtemel risklere ağır bastığı durumlarda düşünülmelidir.

Laktasyon dönemi

200 mg asiklovirin günde 5 kez oral uygulanmasını takiben asiklovir anne sütünde bu dozda ulaşılan plazma düzeylerinin 0.6-4.1 katı konsantrasyonlarda saptanmıştır. Bu düzeyler anne sütü ile beslenen bebeklerin 0.3 mg/kg/gün'e kadar asiklovir dozuna maruz kalmaları ihtimalini gösterir. Bu nedenle emziren anneye HERNOVİR uygulanırken dikkatli olunması önerilir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Kadın fertilitesi üzerine etkisi hakkında veri bulunmamaktadır. 20 erkek hastada yapılan bir çalışmada, 6 ay boyunca her gün 1 gr oral asiklovir uygulaması ardından sperm sayı, hareket ve morfolojisinde klinik olarak anlamlı bir etki görülmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastanın araç ve makine kullanma yeteneği değerlendirilirken, hastaların klinik durumu ve asiklovirin advers etki profili akılda bulundurulmalıdır. Asiklovirin araç kullanma performansı veya makine kullanma yeteneği üzerine etkisi hakkında herhangi bir çalışma yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers etkilerle ilgili sıklık kategorileri aşağıda verilmiştir. Çoğu etki için, insidansı hesaplamak için uygun veri yoktur. İlaveten advers etkiler, endikasyona bağlı insidanslarında değişken olabilirler.

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).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anemi, lökopeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaksi

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Halüsinasyonlar, psikotik sendromlar, ajitasyon, konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

Çok seyrek: Tremor, ataksi, dizatri, konvülziyonlar, somnolans, ensefalopati, koma

Yukarıdaki etkiler (Psikiyatrik ve sinir sistemi hastalıkları) genellikle geri dönüşümlüdür ve özellikle renal yetmezliği olan ve önerilen dozun üzerinde doz alan veya diğer predispozan faktörlere sahip hastalarda rapor edilmişlerdir (Bkz: Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı

Hepatobiliyer hastalıklar

Seyrek: Bilirubin ve karaciğer ile ilgili enzimlerde geri dönüşümlü yükselmeler

Çok seyrek: Hepatit, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı, döküntü (fotosensivite dahil)

Yaygın olmayan: Ürtiker, saç dökülmesinde hızlanma

Seyrek: Anjiyoödem

Yaygın olmayan saç dökülmesinde hızlanma bildirilmiş ise de bu tip dökülme çok çeşitli hastalıklar ve ilaçlarla bağlantılı olabileceğinden asiklovir ile ilişkisi açık değildir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Kan üre ve kreatininde yükselme

Çok seyrek: Akut renal yetmezlik, renal ağrı

(Renal ağrı, renal yetmezlikle alakalı olabilir.)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Yorgunluk, ateş

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(2titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler:

Asiklovir sadece gastrointestinal sistemden kısmen emilir. Genelde 20 g'a kadarlık bir dozun bir kerede alınmasının ciddi toksik etkilere yol açması beklenmez. Yanlışlıkla günlerce tekrar eden yüksek doz oral asiklovir alınması ile gastrointestinal (bulantı-kusma) ve nörolojik belirtiler (baş ağrısı, konfüzyon) görülebilir. İntravenöz olarak asiklovirin yüksek dozda alınması ile serum kreatinin ve kan üre düzeylerinde artma görülür ve böbrek yetmezliği gelişebilir. İntravenöz asiklovirin yüksek dozda alınması konfüzyon, halüsinasyon, ajitasyon ve nöbetlerle seyreden nörolojik belirtilerle ortaya çıkabilir.

Tedavi:

Toksiste belirtileri gösteren hasta yakın olarak izlenmelidir. Hemodiyaliz asiklovirin atılımını önemli ölçüde artırır ve semptomatik doz aşımı durumunda tedavi göz önünde bulundurulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

ATC kodu: J05AB01

Farmakoterapotik grup: Nükleozid ve nükleotid inhibitörleri

Asiklovir *Herpes simplex virüs* (HSV) tip 1 ve 2, *Varicella zoster virüs* (VZV), *Epstein Barr virüs* (EBV) ve *Cytomegalovirus* (CMV) dahil insan herpes virüslerine karşı in vitro ve in vivo inhibitör etkisi olan sentetik bir pürin nükleozid analogudur. Asiklovir hücre kültüründe en yüksek antiviral etkililiği HSV-1'e karşı gösterir, bunu (azalan bir etkinlik sırasıyla) HSV-2, VZV, EBV ve CMV izler. Asiklovirin HSV-1, HSV-2, VZV, EBV ve CMV'ye karşı inhibitör etkisi yüksek seçicilik gösterir. Enfekte olmamış ve normal hücrelerdeki timidin kinaz (TK) enzimi asikloviri bir substrat olarak etkin bir şekilde kullanmaz. Bu nedenle asiklovirin memeli konak hücrelerine karşı toksisitesi düşüktür; oysa HSV, VZV ve EBV'nin

kodladığı TK asikloviri bir nükleozid analogu olan asiklovir monofosfata çevirir ve daha sonra hücrel enzimler bunu difosfat ve trifosfata dönüştürürler. Asiklovir trifosfat virüsün DNA polimerazını etkileyerek virüs DNA'sına girer, zincirin sonlanmasını sağlayarak virüs DNA replikasyonunu inhibe eder.

Ağır immün yetersizliği olanlarda uzun ve tekrarlayan asiklovir tedavisi, sürdürülen asiklovir tedavisine yanıt vermeye duyarlılığı azalmış virüs suşlarının oluşmasına yol açabilir. Duyarlılığı azalmış olan klinik izolatların çoğunda göreceli olarak viral TK yoktur, ancak bazı suşlarda viral TK ve DNA polimerazın farklı olduğu da saptanmıştır. HSV izolatlarının in vitro asiklovire maruz kalması da daha az duyarlı suşların oluşmasına sebep olabilir. HSV izolatlarının in vitro duyarlılığı ile asiklovir tedavisine cevap arasındaki ilişki henüz açıklık kazanmamıştır.

Tüm hastalar, özellikle aktif lezyonlar görülmeye başlandığında, virüsü yayma potansiyelinden kaçınmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Asiklovir bağırsaktan sadece kısmen emilir. Dört saatte bir 200 mg'lık doz uygulanmasını takiben ortalama kararlı durum doruk plazma konsantrasyonu (C_{ss} maks) 3.1 μmol (0.7 $\mu\text{g/ml}$) ve eşdeğer en düşük plazma düzeyleri (C_{ss} min) 1.8 μmol (0.4 $\mu\text{g/ml}$) bulunmuştur. Dört saatte bir 400mg ve 800mg'lık doz uygulamasını takiben buna bağlı C_{ss} maks değerleri sırasıyla 5.3 μmol (1.2 $\mu\text{g/ml}$) ve 8 μmol (1.8 $\mu\text{g/ml}$) ve eşdeğer C_{ss} min değerleri 2.7 μmol (0.6 $\mu\text{g/ml}$) ve 4 μmol (0.9 $\mu\text{g/ml}$)'dur.

Yetişkinlerde 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, veya 10 mg/kg'lık dozların 1 saatlik infüzyonundan sonra elde edilen C_{ss} maks değerleri sırasıyla 22.7 μmol (5.1 $\mu\text{g/ml}$), 43.6 μmol (9.8 $\mu\text{g/ml}$), ve 92 μmol (20.7 $\mu\text{g/ml}$) 'dür. 7 saat sonra eşdeğer en düşük plazma düzeyleri (C_{ss} min) sırasıyla 2.2 μmol (0.5 $\mu\text{g/ml}$), 3.1 μmol (0.7 $\mu\text{g/ml}$) ve 10.2 μmol (2.3 $\mu\text{g/ml}$)'dir. 1 yaşın üstündeki çocuklarda, 5mg/kg ve 10 mg/kg'lık dozlar yerine 250 mg/m² ve 500 mg/m²'lık dozlar kullanıldığında elde edilen ortalama en yüksek (C_{ss} maks) ve en düşük (C_{ss} min) değerleri benzerdir. 10 mg/kg'lık bir dozun 8 saatte bir, 1'er saatlik infüzyonlar halinde uygulandığı yenidoğanlarda (0-3 ay), C_{ss} maks'ın 61.2 μmol (13.8 $\mu\text{g/ml}$) ve C_{ss} min'de 10.1 μmol (2.3 $\mu\text{g/ml}$) olduğu görülmüştür. Her 8 saatte bir 15 mg/kg'lık dozla tedavi edilen ayrı bir neonatal grubunda C_{maks} 83.5 μmol (18.8 $\mu\text{g/ml}$) ve C_{min} 14.1 μmol (3.2 $\mu\text{g/ml}$) ile yaklaşık olarak dozla orantılı yükselmeler gözlenmiştir.

Dağılım:

Beyin omurilik sıvısı (BOS) düzeyleri plazma düzeylerinin yaklaşık %50'sidir. Plazma proteinlerine bağlanma göreceli olarak düşük (%9-%33 arası) olup, bu nedenle ilaç etkileşimleri beklenmez.

Biyotransformasyon:

Veri yoktur.

Eliminasyon:

İntravenöz asiklovir ile yapılan çalışmalar erişkinlerde terminal plazma yarı ömrünün yaklaşık 2.9 saat olduğunu göstermektedir. İlacın çoğu değişime uğramadan böbreklerden atılır. Asiklovirin böbrek klerensi, kreatinin klerensinden daha yüksektir; bu, ilacın böbrekler yolu ile atılmasında glomerül filtrasyonuna ek olarak tübüler sekresyonun da katkıda bulunduğunu gösterir. Asiklovirin tek önemli metaboliti olan 9-karboksimetoksi-metilguanin idrarda saptanan ilacın %10-15'ini oluşturur. Asiklovir 1g probenesidten bir saat sonra verildiğinde terminal yarı ömrü ve EAA değeri sırasıyla %18 ve %40 artar.

10 mg/kg'lık bir dozun 8 saatte bir, 1'er saatlik infüzyonlar halinde uygulandığı yenidoğanlarda (0-3 ay), terminal plazma yarılanma ömrü 3.8 saat olarak belirlenmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda artan yaşla kreatinin klerensinde görülen azalmaya bağlı olarak total vücut klerensi de düşer, ancak terminal plazma yarı ömründe çok az bir değişme olur. Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda ortalama terminal yarı ömür 19.5 saat olarak saptanmıştır. Hemodiyaliz sırasında ortalama asiklovir yarı ömrü 5.7 saattir. Plazma asiklovir düzeyleri diyaliz sırasında %60 oranında düşmüştür.

Asiklovir ve zidovudinin her ikisi birden HIV enfeksiyonlu hastalara uygulandığında bir değişiklik gözlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Mutajenite

In vivo ve in vitro mutajenite testlerinin geniş kapsamlı sonuçları, asiklovirin erkekte genetik bir risk rolünün olmadığını göstermiştir.

Karsinojenite

Farelerde ve sıçanlardaki uzun süreli çalışmalarda karsinojenik olduğuna rastlanmamıştır.

Fertilite

Sıçanlarda ve köpeklerde tüm toksisiteyle ilişkili spermatojenez üzerine çoğunlukla geri dönüşümlü advers etkiler, sadece yüksek asiklovirin sistemik dozlarında bildirilmiştir. Farelerde yapılan iki jenerasyon çalışması fertilite üzerine oral olarak alınan asiklovirin herhangi bir etkisini ortaya koymamıştır.

Teratojenite

Standart testlerinde asiklovirin sistemik uygulanması farelerde, sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenik veya embriyotoksik etkilere neden olmamıştır.

Sıçanlarda yapılan standart olmayan bir çalışmada, fetal anormallikler gözlemiştir fakat sadece yüksek subkutanöz dozları takiben maternal toksisite meydana gelmiştir. Bu bulguların klinik kanıtları kesin değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz

Mısır Nişastası

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 C°'nin altındaki kuru yerde saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum / PVC blister
Kutuda 25 tablet halinde

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

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No:10
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel:(216) 633 60 00
Fax:(216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

193/70

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.10.1999

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ