KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ASETMUS 300 mg/3 mL enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Asetilsistein (kümes hayvanı tüyü kaynaklı)......300 mg

Yardımcı maddeler:

3. FARMASÖTİK FORM

Çözelti

Berrak ve renksiz veya çok hafif pembe mor yansımalı çözelti ihtiva eden amber renkli cam ampul.

4. KLÍNÍK ÖZELLÍKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ASETMUS, yoğun kıvamlı balgamın atılması, azaltılması ve ekspektorasyonun kolaylaştırılması gereken durumlarda, bronkopulmoner hastalıklarda endikedir.

Ayrıca yüksek doz parasetamol alımına bağlı olarak ortaya çıkan karaciğer yetmezliğinin önlenmesinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Başka şekilde önerilmediği durumlarda ASETMUS için öngörülen dozaj aşağıdaki şekildedir: Mukolitik olarak kullanımı

• Parenteral uygulama:

ASETMUS derin intramüsküler veya intravenöz yolla uygulanabilir.

Erişkinlerde günde 1 veya 2 kez 1 ampul, çocuklarda ise 2 eşit dozda toplam 15-30 mg/kg/gün önerilir (bkz. "Uygulama şekli").

Tedavi süresi klinik gelişime göre ayarlanmalıdır.

• İnhalasyon yoluyla uygulama:

ASETMUS nebulize olarak basınçlı hava veya oksijen, ultrasonik nebulizer ve intermitan pozitif basınçlı solunum cihazıyla uygulanabilir.

Erişkinlerde, günde 1 veya 2 kez 1 ampul 5-10 gün süre ile nebulize edilir. Doz aralığı ve doz miktarı klinik yanıta göre hekim tarafından yeniden düzenlenebilir.

Çocuklarda, önerilen endikasyonlarda günde 2 kez 150 mg dozunda kullanılmalıdır. Kistik fibrozisde günlük doz birkaç grama kadar çıkartılabilir.

• İntratrakeal uygulama:

Trakeostomili hastaların rutin bakımında ASETMUS her 1-4 saatte bir 1-2 mL trakeostomi içine uygulanabilir. Göğüs travması veya cerrahi sonrası durumlarda perkütan intratrakeal kateter ile ASETMUS her 1-4 saatte bir 2-4 mL uygulanabilir.

Parasetamol zehirlenmesindeki kullanımı:

- 1- Parasetamolün aşırı dozda alınımında intravenöz N-asetilsistein tedavisinin önerilen pozolojisi 3 ardışık infüzyon şeklindedir.
- a) İlk infüzyon: Başlangıç yükleme dozu 1 saat içinde 150 mg/kg
- b) İkinci infüzyon: Sonraki 4 saat içinde 50 mg/kg
- c) Üçüncü infüzyon: Sonraki 16 saat içinde 100 mg/kg
- 2- 21 saat içerisinde hastaya total 300 mg/kg verilmesi önerilmektedir. Obez hastalar için doz hesaplanırken hasta ağırlığının en fazla 110 kg olarak alınması önerilmektedir.
- 3- Üçüncü infüzyon dozu için; öncesinde her bir hastanın klinik olarak değerlendirilmesi gereklidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi süresi aksi önerilmedikçe 4-5 günden daha uzun olmamalıdır.

Uygulama şekli:

ASETMUS, sadece parenteral uygulama, inhalasyon yolu ile uygulama ve intratrakeal uygulama içindir. Parenteral uygulamalarda herhangi bir anafilaktik reaksiyonu önlemek için infüzyon çok yavaş uygulanmalıdır. Bu amaçla başlangıçta %5 glukoz veya %0,9 NaCl ile seyreltilmelidir.

Bol sıvı alımı ASETMUS'un mukolitik etkisini destekler.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Asetilsisteinin böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenilirliği ve etkililiği araştırılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

İlerlemiş karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh Sınıf C) hastalarda asetilsisteinin ortalama eliminasyon yarı ömrü uzar ve klirens azalır (bkz. Bölüm 4.4. ve 5.2.).

Pediyatrik popülasyon:

Asetilsistein 2 yaşın altındaki çocuklarda doktor kontrolünde kullanılmalıdır.

ASETMUS ampul formu pediyatrik yaş grubuna uygun dozlarda kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Geriyatrik popülasyon:

Asetilsisteinin geriyatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

ASETMUS aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

Asetilsisteine veya ilacın bileşiminde bulunan herhangi bir maddeye karşı duyarlılığı olanlarda.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Asetilsistein uygulamasından sonra bronşiyal sekresyonlarda belirgin bir artış olabilir. Bu durumda eğer öksürük refleksi veya öksürük yeterli değilse hava yolunun açık tutulmasına dikkat edilmelidir. Astımlı veya bronkospazm hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
- Kullanıma hazırlanırken, özellikle atopik kişiler ve astımlı hastalar tarafından ASETMUS'un inhale edilmemesine dikkat edilmelidir.
- Asetilsistein kullanımıyla bağlantılı olarak Stevens-Johnson sendromu ve Lyell's sendromu gibi şiddetli cilt reaksiyonlarının oluşumu nadiren bildirilmiştir. Eğer kütanöz ya da mukozal değişiklikler ortaya çıkarsa zaman kaybetmeden bunun asetilsistein ile ilgisi araştırılmalı ve gerektiğinde ASETMUS kullanımı sonlandırılmalıdır.
- Seyrek olarak gastrointestinal sistemde irritasyona yol açabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle ülserli hastalarda dikkatli olunmalıdır.
- Kusmaya yol açabileceğinden ya da parasetamolün aşırı dozda alınmasına bağlı gelişen kusmayı şiddetlendirebileceğinden, gastrointestinal sistem kanama riski olanlarda (peptik ülser ya da özofagus varisi olan hastalarda) tedavi uygulanıp uygulanmamaya, oluşturabileceği kanama riski ile parasetamole bağlı hepatotoksisite riski karşılaştırılarak karar verilmelidir.
- Ağır karaciğer yetmezliği ve sirozu olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf C) asetilsistein eliminasyonu yavaşlayarak kan konsantrasyonu yükselebilir ve yan etkileri artabilir.
- ASETMUS daha fazla nitrojenli maddenin sağlanmasından kaçınmak amacıyla böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda dikkatli uygulanmalıdır.
- Kronik karbamazepin tedavisi gören epileptik hastalarda asetilsisteinin tonik-klonik konvülsiyonlara neden olabilir.
- Ampul açıldığında sülfür kokusu gelebilir, bu ürünün özelliğidir; bozulduğunu göstermez.
- Asetilsistein çözeltisi açılmış ampul içinde saklanabilir veya aerosol cihazı içinde transfer edilebilir. Bu durumda pembe renge dönüşebilir. Bu ilacın etkililik ve tolere edilebilirliğinde herhangi bir değişiklik olduğu anlamına gelmez.

Bu tıbbi ürün DSÖ tarafından erişkin için önerilen maksimum günlük 2 g sodyum alım miktarının %2,12'sine esdeğer her bir ampul başına 42,35 mg sodyum içerir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antitüssifler:

Asetilsistein ve antitüssiflerin birlikte kullanılması halinde, öksürük refleksinin azaltılmasına bağlı olarak solunum yollarındaki sekresyonda belirgin artış olabilir. Bu yüzden, bu tip

kombinasyon tedavisi kesin tanı üzerine yapılmalıdır.

Antibiyotikler:

Sahip olduğu serbest sülfidril grubu nedeni ile asetilsistein çeşitli penisilinler, tetrasiklinler, sefalosporinler, aminoglikozitler, makrolidler ve amfoterisin B ile etkileşime girebilir. Bu ilaçlar asetilsisteinle eş zamanlı olarak kullanılmamalı, gerekli ise uygulama aralığı en az 2 saat

olmalıdır.

Amoksisilin, doksisiklin, eritromisin veya tiamfenikol ve sefuroksim ile herhangi bir

geçimsizlik bildirilmemiştir.

Diğer ilaçlar:

Asetilsistein ile birlikte kullanıldığında nitrogliserinin vazodilatör ve trombosit agregasyonunu

inhibe edici etkisinde bir artış olabileceği bildirilmiştir.

Kronik karbamazepin tedavisi gören epileptik bir hastada asetilsisteinin karbamazepin kan

düzeyini düşürerek tonik-klonik konvülsiyona neden olduğu bildirilmiştir.

Eğer asetilsistein bronkodilatörler veya diğer ilaçlarla karıştırılarak verilecek ise derhal

uygulanmalı, saklanmamalıdır.

Nitratlarla birlikte kullanımda baş ağrısı ve hipotansiyona neden olabilir.

Aktif kömür asetilsisteinin emilimini etkileyebileceği için birlikte kullanımları önerilmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel taysiye

Gebelik kategorisi: B

Cocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

ASETMUS'un çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar veya doğum kontrolü (kontrasepsiyon) üzerinde etkisi olduğunu gösteren çalışma bulunmamaktadır. Hayvanlar

üzerinde yapılan araştırmalar da üreme toksisitesinin bulunmadığını göstermiştir (bkz. Bölüm

4/10

5.3.). Asetilsisteinin kullanımı sırasında hamile kalan kadınlarla ilgili veri bulunmamaktadır. Asetilsisteinin doğum kontrol hapları ile etkileşimi bildirilmemiştir.

Gebelik dönemi

Hayvanlarda yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/fetal gelişme, doğum veya doğum sonrası gelişme üzerinde doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3.). Yine de asetilsisteinin insanlarda gebelik döneminde kullanımıyla ilgili yeterli veri bulunmadığından gebelik döneminde kullanımına yarar/risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra karar verilmelidir. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Asetilsisteinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle, hasta için beklenen yararlar bebek için oluşan risklerden fazla olmadıkça ASETMUS laktasyonda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/fertilite

Asetilsisteinin fertiliteyi olumsuz etkilemesi yönünde bir sonuç tespit edilmemiştir (bkz. Bölüm 5.3.).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ASETMUS'un araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde bilinen olumsuz bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Asetilsistein kullanımına bağlı yan etkiler görülme sıklığına göre aşağıda belirtilmektedir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$) ila <1/10); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$) ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyonlar (kaşıntı, ürtiker, ekzantem, döküntü, bronkospazm, anjiyoödem, taşikardi ve hipotansiyon).

Çok seyrek: Şoka kadar gidebilen anafilaktik reaksiyonlar.

Solunum bozuklukları, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Dispne, bronkospazm (özellikle bronşiyal astımla birlikte hiperreaktif bronşiyal sistem hastalıkları olanlarda rastlanmaktadır).

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Stomatit, mide yanması, mide bulantısı, kusma ve diyare.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok seyrek: Ateş.

Ayrıca çok seyrek olarak aşırı duyarlılık reaksiyonları kapsamında asetilsistein kullanımına bağlı hemoraji oluşumu bildirilmiştir. Trombosit agregasyonunda azalma olabilir.

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; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Asetilsisteinin sistemik yoldan yüksek doz alımı ile bugüne kadar toksik aşırı doz vakası bildirilmemiştir. Topikal yoldan çok yüksek doz asetilsistein kullanımında sekresyonda artış olabilmektedir. Bu nedenle öksürük refleksi yeterli olmayan hastalarda mekanik bronşiyal aspirasyon gerekebilir.

Gönüllüler 3 ay boyunca 11,6 g asetilsistein ile tedavi edildiğinde ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Günde 500 mg/kg oral doz asetilsistein herhangi bir toksik etki olmaksızın tolere edilmektedir.

Zehirlenme Semptomları:

Doz aşımı durumunda bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar görülebilir. Emzirilen bebeklerde hipersekresyon tehlikesi vardır.

Doz aşımında uygulanacak tedavi ve alınması gereken önlemler: Gerektiğinde semptomatik tedavi uygulanır.

İnsanda parasetamol zehirlenmesinde uygulanan intravenöz asetilsistein tedavisi sayesinde günlük 30 grama kadar çıkan dozlarda asetilsistein hakkında maksimum doz bilgisi mevcuttur.

Oldukça yüksek asetilsistein konsantrasyonlarının I.V. olarak uygulanması, özellikle hızlı uygulandığında, kısmen anafilaktik reaksiyonlara yol açmıştır.

5. FARMAKOLOJÍK ÖZELLÍKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Mukolitik

ATC Kodu: R05CB01

Asetilsistein bir aminoasit olan sistein türevidir. Asetilsistein mukolitik bir ajandır.

Asetilsistein yapısında bulunan sülfidril grubu ile mukus glikoproteini içindeki disülfit bağlarını kopararak mukoid ve mukopürülan sekresyonlar üzerine mukolitik etki gösterir. Solunum yollarında toplanan balgamın yoğunluğunu ve yapışkanlığını azaltır, su gibi akıcı hale

getirir. Bronşiyal sekresyonların atılımını ve solunumu kolaylaştırarak akciğer fonksiyonlarının düzenlenmesine yardımcı olur.

Asetilsistein antioksidan bir maddedir. Akciğer ve karaciğerde glutatyon sentezine sistein vericisi olarak katılır ve glutatyon sentezini artırır. Asetilsistein ve glutatyon özellikle akciğerde enfeksiyonlar esnasında nötrofillerin oluşturduğu, sigara dumanı ve diğer zararlı maddelerin solunmasıyla ortaya çıkan serbest oksijen radikallerini bağlar ve muhtemel hücre hasarını önleyerek koruyucu bir etki gösterir.

Asetilsisteinin parasetamol zehirlenmelerinde karaciğer hasarını azaltıcı etkisi vardır. Normalde parasetamol karaciğerde metabolize edilir ve az bir kısmı da sitokrom P450 enzim sistemi ile reaktif bir ara metabolite dönüşür. Bu ara metabolite glutatyon ile konjuge olarak idrarla vücuttan atılır. Parasetamol yüksek dozda alınırsa, reaktif ara metabolit oluşumu artar ve glutatyonun azalmasıyla ara metabolitin inaktivasyonu azalır. Bu durumda uygulanan asetilsistein karaciğer hücrelerinde glutatyonu normal düzeylere getirerek ve reaktif ara metabolite bağlanarak olası karaciğer hasarını önler.

Özellikle kistik fibrozdaki hastalarda, yenidoğanlarda mekonyum ileusunda ve erişkinlerdeki mekonyum ileusuna benzer durumlarda bağırsaklara lokal olarak asetilsistein uygulanarak tıkacın atılması sağlanır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Ağızdan inhalasyon yoluyla veya intratrakeal uygulama sonrası, uygulanan asetilsisteinin büyük kısmı mukusun yapısındaki disülfid bağları ile reaksiyona girerek sülfidril-disülfid reaksiyonu gösterir. Kalan ilaç pulmoner epitel tarafından emilir ve karaciğerde sistein olarak tespit edilebilir.

Dağılım:

Dağılım hacmi (V_d) 0,33-0,47 L/kg arasındadır ve öncelikle akciğer, böbrek ve karaciğere geçer. Oral yolla uygulama sonrası kana geçen miktarın %48'i akciğerlerde tespit edilmiştir. Asetilsistein plazma ve akciğerlerde hem serbest halde hem de disülfit köprüleriyle proteine geri dönüşümlü bağlanmış halde bulunur. Plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %50'dir.

Sıçanlarda asetilsisteinin plasentayı geçtiği ve amniyotik sıvıda bulunduğu saptanmıştır. 100 mg/kg asetilsisteinin oral uygulamadan 0,5, 1, 2 ve 8 saat sonra L-sistein metabolitinin konsantrasyonu plasenta ve fetüste maternal plazma konsantrasyonundan daha yüksektir.

N-asetilsistein plasentayı geçer ve göbek kordon kanında tespit edilebilir. Anne sütüne geçtiğine dair bilgi bulunmamaktadır.

İnsanlarda asetilsisteinin kan beyin bariyerini geçip geçmediğine dair bir bilgi bulunmamaktadır.

600 mg asetilsisteinin damar içi yoldan uygulanması sonrası ulaştığı maksimum konsantrasyon (C_{maks}) değeri 300 nmol/L, plazma dağılım hacmi 0,34 L/kg'dır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %50'dir. Başlıca akciğer dokusu ve bronşiyal salgılamalar olmak üzere karaciğer ve böbreklere dağılımı iyidir.

Biyotransformasyon:

Karaciğerde, farmakolojik olarak aktif bir metabolit olan sisteine, ayrıca diasetilsisteine ve diğer karışık disülfidlere metabolize olur.

Eliminasyon:

Asetilsistein, çoğunlukla inaktif metabolitler halinde böbrekler yoluyla vücuttan atılır. Asetilsistein plazma yarılanma ömrü yaklaşık 2,27 saattir. Karaciğer fonksiyonlarındaki bir bozukluk plazma yarı ömrünün 8 saate kadar uzamasına yol açar.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Asetilsisteinin doğrusallık/doğrusal olmayan durumu konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda:

İlerlemiş karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh Sınıf C) hastalarda asetilsisteinin ortalama eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) %80 uzar ve klirens %30 azalır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda:

Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda asetilsistein farmakokinetiği ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik hastalarda:

N-asetilsisteinin eliminasyon yarı ömrü (t_{1/2}) yeni doğmuşlarda (11 saat) yetişkinlerdekinden (5 - 6 saat) daha uzundur. Diğer yaş grupları için farmakokinetik bilgi bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite:

Asetilsisteinin hayvan deneylerinde akut toksisite düşük bulunmuştur. Doz aşımı tedavisi için Bölüm 4.9.'a bakınız.

Kronik toksisite:

Farklı hayvan türleriyle (sıçan, köpek) yapılan, yaklaşık bir yıl süren araştırmalar, herhangi bir patolojik değişiklik olmadığını göstermektedir.

Tümör oluşumu ve mutajenik potansiyel:

Asetilsisteinin mutajenik etkisi olması beklenmez. Yapılan *in-vitro* deney negatif olarak sonuçlanmıştır.

Asetilsisteinin tümör oluşturma potansiyeli araştırılmamıştır.

Üreme toksikolojisi:

Asetilsisteinin tavşan ve sıçanlarda yapılan embriyotoksikolojik çalışmalarında anormallik görülmemiştir. Fertilite, perinatal ve postnatal toksisite araştırmaları negatif sonuç vermiştir.

N-asetilsistein sıçanlarda plasentadan geçip amniyotik sıvıda tespit edilmiştir. Oral uygulamadan 8 saat sonrasına kadar L-sistein metabolitinin konsantrasyonu plasentada ve fetüste annenin plazma konsantrasyonunun üzerindedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Disodyum edetat Sodyum hidroksit Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. ASETMUS parenteral uygulamadan hemen önce açılarak uygulanmalıdır. Açılmış ampul <u>buzdolabında 24 saat</u> süreyle saklanabilir ancak parenteral yoldan uygulanmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ASETMUS'un primer ambalaj malzemesi olarak 3 mL ürün içeren beyaz halkalı, amber renkli Tip I cam ampul kullanılmaktadır. Bir karton kutuda 2 adet 5'li seperatör içinde 10 adet ampul kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler Çökelti görüldüğünde kullanmayınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Nebulizasyon ve lavaj olarak uygulanan asetilsistein demir, bakır gibi çeşitli metallerle kimyasal etkileşime girebileceğinden, aerosol cihazı cam, plastik veya paslanmaz çelik gibi etkileşime girmeyen maddeden yapılmış olmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

SABA İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0 212 692 92 92 Faks: 0 212 697 00 24

E-mail: saba@sabailac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2025/295

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.07.2025 Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ