

KULLANMA TALİMATI

ALUNBRİG 90 mg film kaplı tablet

Ağızdan alınır.

Sitotoksik.

Etkin maddeler: Her bir film kaplı tablet etkin madde olarak 90 mg brigatinib içerir.

Yardımcı maddeler: Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilen), mikrokristalin selüloz (PH-102), sodyum nişasta glikolat (tip A), hidrofobik koloidal silika, magnezyum stearat, opadry II beyaz [talk, polietilen glikol (makrogol), polivinil alkol, titanyum dioksit]

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Meydana gelen herhangi bir yan etkiyi raporlayarak yardımcı olabilirsiniz. Yan etkilerin nasıl raporlanacağını öğrenmek için 4. Bölümün sonuna bakabilirsiniz.

Bu ilacı kullanmaya başlamadan önce bu KULLANMA TALİMATINI dikkatlice okuyunuz, çünkü sizin için önemli bilgiler içermektedir.

- *Bu kullanma talimatını saklayınız. Daha sonra tekrar okumaya ihtiyaç duyabilirsiniz.*
- *Eğer ilave sorularınız olursa, lütfen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*
- *Bu ilaç kişisel olarak sizin için reçete edilmiştir, başkalarına vermeyiniz.*
- *Bu ilacın kullanımı sırasında, doktora veya hastaneye gittiğinizde doktorunuza bu ilacı kullandığınızı söyleyiniz.*
- *Bu talimatta yazılanlara aynen uyunuz. İlaç hakkında size önerilen dozun dışında **yüksek veya düşük doz kullanmayınız.***

Bu Kullanma Talimatında:

1. **ALUNBRİG nedir ve ne için kullanılır?**
2. **ALUNBRİG'i kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler**
3. **ALUNBRİG nasıl kullanılır?**
4. **Olası yan etkiler nelerdir?**
5. **ALUNBRİG'in saklanması**

Başlıkları yer almaktadır.

1. ALUNBRİG nedir ve ne için kullanılır?

ALUNBRİG, bir kinaz inhibitörü olarak adlandırılan ve bir tür kanser ilacı olan brigatinib etkin maddesini içermektedir.

ALUNBRİG, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak adlandırılan ileri aşama bir **akciğer kanseri** olan yetişkinlerin tedavisinde kullanılır. Akciğer kanseri anaplastik lenfoma kinaz (ALK) olarak adlandırılan anormal bir gen oluşumu ile ilişkili olan hastaların tedavisinde kullanılır.

Anormal gen, kanser hücrelerinin büyümesini uyaran ve kinaz olarak bilinen bir protein üretir. ALUNBRİG, bu proteinin etkisini bloke eder ve böylelikle kanserin büyümesini ve yayılmasını yavaşlatır.

Eğer küçük hücreli dışı akciğer kanserinizi ileri evre ve anaplastik lenfoma kinaz (ALK)-pozitif ise (yani kanser hücrelerinizde ALK adlı bir gende hata olduğu FISH testi, RT-PCR testi, yeni nesil dizileme (NGS) yöntemleri veya immünohistokimya testleri ile doğrulanmışsa), ALUNBRİG kanserinizi ilk basamak tedavisinde hastalığı ilerlemediği sürece kullanılır.

Ayrıca, eğer küçük hücreli dışı akciğer kanserinizi vücudun başka kısımlarına yayılmış (metastatik) ve ALK-pozitif ise (yani kanser hücrelerinizde ALK adlı bir gende hata olduğu FISH testi, RT-PCR testi, yeni nesil dizileme (NGS) yöntemleri veya immünohistokimya testleri ile doğrulanmışsa) ve daha önce krizotinib adlı bir ilaçla tedavi edilmişseniz ALUNBRİG kanserinizi tedavisinde hastalığı ilerlemediği sürece kullanılır.

ALUNBRIG 90 mg film kaplı tablet bir yüzünde “U7” baskılı, yaklaşık 15 mm çapında, diğer yüzü düz, beyaz-beyazımsı, oval film kaplı tablettir.

Her bir karton kutu, blister ambalaj içerisinde 28 film kaplı tablet içerir.

Bu ürün inek sütünden elde edilen laktöz monohidrat içerir. Doktorunuza danışmadan, ilacınızı kullanmayı bırakmayınız.

2. ALUNBRİG’i kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler

ALUNBRİG’i aşağıdaki durumlarda KULLANMAYINIZ

Eğer;

- Bu ilacın etkin maddesi olan brigatinibe veya bu ilacın içeriğindeki diğer maddelerden herhangi birine karşı **alerjiniz** (aşırı duyarlılığınız) varsa

ALUNBRİG’i aşağıdaki durumlarda DİKKATLİ KULLANINIZ

ALUNBRİG kullanmadan önce veya tedavi sırasında aşağıdakilerden biri sizde mevcut ise doktorunuza söyleyiniz.

• Akciğer veya solunumla ilgili sorunlar

Bazıları ciddi olan akciğer sorunları tedavinin ilk 7 günü içerisinde daha sıklıkla meydana gelir. Belirtiler, akciğer kanserinden kaynaklı belirtilere benzer olabilir. Solunum güçlüğü, nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük ve ateş dahil yeni veya kötüleşen belirtiler yaşadığınızda doktorunuza söyleyiniz.

• Yüksek kan basıncı (tansiyon)

• Düşük nabız (bradikardi)

• Görme bozukluğu

Gözde ışık çakması, bulanık görme veya ışık hassasiyeti gibi tedavi sırasında meydana gelen görme bozukluklarını doktorunuza bildiriniz.

• Kas sorunları

Kaslarınızda açıklanamayan ağrı, hassasiyet veya zayıflık hissederseniz doktorunuza bildiriniz.

• Pankreas sorunları

• Karaciğer sorunları

• Yüksek kan şekeri

• Güneş ışığına hassasiyet

Tedaviniz boyunca ve en son dozunuzdan sonraki en az 5 gün boyunca güneş ışığında uzun süre durmaktan kaçınınız. Güneş altındayken şapka, koruyucu elbise, güneş koruma faktörü en az 30 olan geniş spektrumlu Ultraviyole A (UVA)/ Ultraviyole B (UVB) güneş kremi ve dudak kremi kullanınız. Bunlar sizi muhtemel güneş yanmalarına karşı koruyacaktır.

Eğer böbrek sorunlarınız varsa veya diyaliz hastası iseniz doktorunuza bildiriniz.

Bu belirtilerden herhangi birinin sizi etkilemesi durumunda, doktorunuz ALUNBRİG tedavinizi ayarlayabilir veya geçici veya kalıcı olarak durdurabilir. Ayrıca bölüm 4'e bakınız.

Bu uyarılar, geçmişteki herhangi bir dönemde dahi olsa sizin için geçerliyse lütfen doktorunuza danışınız.

ALUNBRİG'in yiyecek ve içecek ile kullanılması

Greyfurt ürünleri bu ilacın etkin maddesi olan brigatinibin vücudunuzdaki miktarını değiştirebileceğinden; ALUNBRİG ile tedaviniz sırasında bu ürünleri tüketmekten kaçınınız.

Hamilelik

İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Bebeğe sağlayacağı yarar riskten fazla olmadığı sürece, ALUNBRİG'in hamilelik sırasında kullanımı **önerilmemektedir**. Eğer hamileyseniz, hamile olabileceğinizi düşünüyorsanız veya hamile kalmayı planlıyorsanız, ALUNBRİG'in hamilelik sırasındaki risklerini tartışmak için doktorunuza danışınız.

ALUNBRİG ile tedavi gören ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar hamile kalmaktan kaçınmalıdır. ALUNBRİG tedavisi esnasında ve tedavi kesildikten sonra 4 ay süreyle hormonal olmayan etkin bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır. Sizin için uygun olabilecek doğum kontrol yöntemleri konusunda doktorunuza danışınız.

Tedaviniz sırasında hamile olduğunuzu fark ederseniz hemen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Emzirme

İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

ALUNBRİG ile tedavi sırasında bebeğinizi **emzirmemelisiniz**. Bu ilacın etkin maddesi olan brigatinibin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir ve bu nedenle bebeğe zarar verebilir.

Üreme yeteneği

ALUNBRİG tedavisi gören erkeklerin tedavi sırasında çocuk sahibi olmaması ve tedavi esnasında ve tedavi kesildikten sonra 3 ay süreyle etkin doğum kontrol yöntemi uygulanması önerilmektedir.

Araç ve makine kullanımı

ALUNBRİG görme bozukluklarına, baş dönmesine veya yorgunluğa neden olabilir. Bu tip belirtiler meydana gelirse araç veya makine kullanmayınız.

ALUNBRİG'in içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler

Bu ürün inek sütünden elde edilen laktoz monohidrat içerir. Eğer daha önce doktorunuz tarafından bazı şekerlere karşı intoleransınız olduğu söylenmişse, bu tıbbi ürünü almadan önce doktorunuzla temasa geçiniz.

Bu tıbbi ürün her "doz"unda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

Diğer ilaçlar ile birlikte kullanımı

Aşağıdaki ilaçlar ALUNBRİG'i etkileyebilir veya ALUNBRİG'den etkilenebilir:

- **ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol:** mantar enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan ilaçlar

- **indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir:** HIV enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılan ilaçlar
- **klaritromisin, telitromisin, troleandomisin:** bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan ilaçlar
- **nefazodon:** depresyonu tedavi etmek için kullanılan bir ilaç
- **sarı kantaron (St. John's wort):** depresyonu tedavi etmek için kullanılan bitkisel bir ürün
- **karbamazepin:** epilepsi, öforik/depresif nöbetler ve belirli ağrı durumlarını tedavi etmek için kullanılan bir ilaç
- **fenobarbital, fenitoin:** epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar
- **rifabutin, rifampin:** tüberküloz veya diğer belirli enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan ilaçlar
- **digoksin:** kalp problemlerini tedavi etmek için kullanılan bir ilaç
- **dabigatran:** kan pıhtılaşmasını durdurmak için kullanılan bir ilaç
- **kolşisin:** gut ataklarını tedavi etmek için kullanılan bir ilaç
- **pravastatin, rosuvastatin:** yüksek kolesterol seviyelerini düşürmek için kullanılan ilaçlar
- **metotreksat:** şiddetli eklem iltihabı, kanser ve sedef hastalığı (psoriasis) adlı bir deri hastalığını tedavi etmek için kullanılan bir ilaç
- **sülfasalazin:** şiddetli bağırsak ve romatizmal eklem iltihabını tedavi etmek için kullanılan bir ilaç
- **efavirenz, etravirin:** HIV enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılan ilaçlar
- **modafinil:** uyku hastalığını (narkolepsi) tedavi etmek için kullanılan bir ilaç
- **bosentan:** pulmoner hipertansiyonu (akciğerlerde yüksek tansiyon) tedavi etmek için kullanılan bir ilaç
- **nafsilin:** bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan bir ilaç
- **alfentanil, fentanil:** ağrı kesici ilaçlar
- **kinidin:** düzensiz kalp atımını tedavi eden bir ilaç
- **siklosporin, sirolimus, takrolimus:** bağışıklık sistemini baskılamak için kullanılan ilaçlar

Eğer reçeteli ya da reçetesiz herhangi bir ilacı şu anda kullanıyorsanız veya son zamanlarda kullandıysanız lütfen doktorunuza veya eczacınıza bunlar hakkında bilgi veriniz.

3. ALUNBRİG nasıl kullanılır?

Bu ilacı her zaman doktorunuzun veya eczacınızın size tarif ettiği şekilde kullanınız. Emin değilseniz, doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Uygun kullanım ve doz/uygulama sıklığı için talimatlar:

ALUNBRİG, 30 mg, 90 mg ve 180 mg doz içeren tabletler şeklindedir. Önerilen doz tedavinin ilk 7 gününde günde bir defa alınan bir adet 90 mg tablet; sonrasında günde bir defa alınan bir adet 180 mg tablettir. Doktorunuza danışmadan dozu değiştirmeyiniz. Doktorunuz ihtiyacınıza göre dozunuzu ayarlayabilir ve önerilen yeni dozun elde edilmesi için 30 mg tabletin alınması gerekebilir.

Uygulama yolu ve metodu:

- ALUNBRİG'i her gün aynı saatte, günde bir adet alınız.
- Tabletleri bütün olarak bir bardak suyla yutunuz. Tabletleri ezmeyiniz veya çözündürmeyiniz.
- Tabletleri aç ya da tok karnına kullanabilirsiniz.
- ALUNBRİG aldıktan sonra kusarsanız, bir sonraki dozunuza kadar ilave herhangi bir tablet daha almayınız.

Değişik yaş grupları:

Çocuklarda kullanımı:

ALUNBRİG çocuklarda ve ergenlerde çalışılmamıştır. 18 yaşın altındaki kişilerde ALUNBRİG

kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Yaşlılarda kullanımı:

65 yaş ve üzeri hastalardan elde edilen sınırlı veriler, yaşlılarda doz ayarlamasının gerekli olmadığını öne sürmektedir. 85 yaş üzeri hastalara ilişkin veri mevcut değildir.

Özel kullanım durumları:

Böbrek yetmezliği:

Hafif veya orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalar için ALUNBRİG doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar için; ilk 7 gün boyunca günde bir defa 60 mg'lık azaltılmış başlangıç dozu, daha sonra günde bir defa 90 mg tavsiye edilir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif dereceli karaciğer yetmezliği veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar için ALUNBRİG doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar için; ilk 7 gün boyunca günde bir defa 60 mg'lık azaltılmış başlangıç dozu, daha sonra günde bir defa 120 mg tavsiye edilir.

Eğer ALUNBRİG'in etkisinin çok güçlü veya zayıf olduğuna dair bir izleniminiz var ise doktorunuz veya eczacınız ile konuşunuz.

Kullanmanız gerekenden daha fazla ALUNBRİG kullandıysanız

ALUNBRİG'den kullanmanız gerekenden daha fazlasını kullanmışsanız bir doktor veya eczacı ile konuşunuz.

ALUNBRİG'i kullanmayı unutursanız

Unutulan dozları dengelemek için çift doz kullanmayınız.

Bir sonraki dozunuzu normal saatinde alınız.

ALUNBRİG ile tedavi sonlandırıldığında oluşabilecek etkiler

Doktorunuza danışmadan ALUNBRİG'i kullanmayı kesmeyiniz.

Bu ilacın kullanımı ile ilgili ilave sorularınız varsa doktorunuz veya eczacınıza danışınız.

4. Olası yan etkiler nelerdir?

Tüm ilaçlar gibi ALUNBRİG'in içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler meydana gelebilir.

Yan etkiler aşağıdaki kategorilerde gösterildiği şekilde sıralanmıştır:

Çok yaygın:	10 hastanın en az 1'inde görülebilir.
Yaygın:	10 hastanın birinden az, fakat 100 hastanın birinden fazla kişide görülebilir.
Yaygın olmayan:	100 hastanın birinden az, fakat 1.000 hastanın birinden fazla kişide görülebilir.
Seyrek:	1.000 hastanın birinden az, fakat 10.000 hastanın birinden fazla kişide görülebilir.
Çok seyrek:	10.000 hastanın birinden az kişide görülebilir.
Bilinmiyor:	Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Aşağıdakilerden herhangi birini fark ederseniz, hemen doktorunuza bildiriniz veya size en yakın hastanenin acil bölümüne başvurunuz:

Çok yaygın:

- **Yüksek tansiyon**
Eğer baş ağrısı, baş dönmesi, bulanık görme, göğüs ağrısı veya nefes darlığı yaşarsanız doktorunuza bildiriniz.
- **Görme bozuklukları**
Eğer ışık parlaması, bulanık görme veya gözde hafif yanma hissi gibi görme bozukluğu yaşarsanız doktorunuza bildiriniz. Doktorunuz ALUNBRİG tedavinizi durdurabilir ve sizi bir göz doktoruna yönlendirebilir.
- **Kan testlerinizde kreatin fosfokinaz seviyesinde artış** – Kalp kası gibi kas hasarı belirtisi olabilir. Kaslarınızda açıklanamayan ağrı, hassasiyet veya zayıflık hissederseniz doktorunuza bildiriniz.
- **Kan testlerinizde amilaz veya lipaz seviyelerinde artış** – pankreas iltihabı belirtisi olabilir. Eğer yemek yerken şiddetlenen ve sırta yayılabilen karın ağrısı dahil karının üst tarafında ağrı, kilo kaybı veya bulantı yaşarsanız doktorunuza bildiriniz.
- **Kan testlerinizde karaciğer enzim (aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz) seviyelerinde artış** – karaciğer hasarı belirtisi olabilir. Mide bölgenizin sağ tarafında ağrı, derinizde veya gözlerinizde sararma veya idrar renginizde koyuluk varsa doktorunuza bildiriniz.
- **Yüksek kan şekeri**
Eğer çok susamış hissederseniz, normalden daha fazla idrara çıkma ihtiyacınız olursa, çok açlık hissederseniz, mide bulantınız olursa, güçsüz, yorgun hissederseniz veya kafa karışıklığı yaşarsanız doktorunuza bildiriniz.

Yaygın:

- **Akciğer iltihabı**
Özellikle ALUNBRİG tedavisinin ilk haftası içerisinde göğüs ağrısı, öksürük veya ateş dahil yeni veya kötüleşen akciğer veya solunum problemleri yaşarsanız doktorunuza bildiriniz. Bunlar ciddi akciğer problemlerinin belirtisi olabilir.
- **Düşük nabız**
Eğer göğüs ağrısı veya rahatsızlığı, nabız değişikliği, baş dönmesi, sersemlik veya bayılma yaşarsanız doktorunuza bildiriniz. Ayrıca bölüm 2'ye bakınız.
- **Güneş ışığına hassasiyet**
Herhangi bir cilt reaksiyonu gelişirse doktorunuza söyleyiniz. Ayrıca bkz: Bölüm 2.

Yaygın olmayan:

- Şiddetli ve inatçı karın ağrısına yol açabilen, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği veya etmediği pankreas iltihabı (pankreatit)

Bunların hepsi ciddi yan etkilidir. Acil tıbbi müdahale gerekebilir.

Aşağıdakilerden herhangi birini fark ederseniz, doktorunuza söyleyiniz:

Çok yaygın:

- Zatürre (akciğer iltihabı)
- Soğuk algınlığı semptomları (üst solunum yolu enfeksiyonu)
- Kırmızı kan hücreleri sayısında azalma (kansızlık, anemi)
- Kan testlerinde nötrofil ve lenfosit adlı beyaz kan hücrelerinin sayısında azalma
- Kan pıhtılaşmasını karakterize eden bir kan testi olan aktive parsiyel tromboplastin zamanının uzaması (kan pıhtılaşma süresindeki artışın belirtisi olabilir)

- Kanda insülin seviyesinde artış
- Kanda fosfor seviyesinde azalma
- Kanda magnezyum seviyesinde azalma
- Kanda kalsiyum seviyesinde artış
- Kanda sodyum seviyesinde azalma
- Kanda potasyum seviyesinde azalma
- İştahta azalma
- Baş ağrısı
- Ellerde ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma, diken diken olma, güçsüzlük veya ağrı gibi belirtiler (periferik nöropati)
- Baş dönmesi
- Öksürük
- Nefes darlığı
- İshal
- Bulantı
- Kusma
- Karın ağrısı
- Kabızlık
- Ağız ve dudaklarda iltihaplanma (stomatit)
- Kanda alkalik fosfat enzim seviyelerinde artış (organ yetmezliği veya hasarının belirtisi olabilir)
- Döküntü
- Kaşıntı
- Eklem veya kas ağrısı (kas spazmları dahil)
- Kanda kreatinin seviyesinde artış (böbrek fonksiyonlarında azalma belirtisi olabilir)
- Bitkinlik
- Fazla sıvı nedeniyle dokuların şişmesi
- Ateş

Yaygın:

- Uykusuzluk (insomnia)
- Kan testlerinde trombosit sayısında azalma (kanama ve morarma riskini artırır)
- Hafıza bozukluğu
- Tat alma duyusunda değişiklik
- Kalbin elektriksel aktivitesinde anormallik (elektrokardiyogram QT aralığında uzama)
- Hızlı kalp atımı (taşikardi)
- Çarpıntı
- Ağız kuruluğu
- Hazımsızlık
- Midede gaz toplanması
- Kanda laktat dehidrojenaz seviyesinde artış (doku yıkımı belirtisi olabilir)
- Bilirubin seviyesinde artış
- Cilt kuruluğu
- Güneş ışığına hassasiyet
- Kas-iskelet göğüs ağrısı
- Kol ve bacaklarda ağrı
- Kas ve eklemlerde katılık
- Göğüste ağrı ve rahatsızlık
- Ağrı
- Kandaki kolesterol seviyesinde artış
- Kilo kaybı

Eğer bu kullanma talimatında bahsi geçmeyen herhangi bir yan etki ile karşılaşırsanız doktorunuzu veya eczacınızı bilgilendiriniz.

Yan etkilerin raporlanması

Kullanma Talimatında yer alan veya almayan herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda hekiminiz, eczacınız veya hemşireniz ile konuşunuz. Ayrıca karşılaştığınız yan etkileri www.titck.gov.tr sitesinde yer alan "İlaç Yan Etki Bildirimi" ikonuna tıklayarak ya da 0 800 314 00 08 numaralı yan etki bildirim hattını arayarak Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildiriniz. Meydana gelen yan etkileri bildirerek kullanmakta olduğunuz ilacın güvenliliği hakkında daha fazla bilgi edinilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

5. ALUNBRİG'in saklanması

ALUNBRİG'i çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

30°C altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında ışıktan koruyarak saklayınız.

Son kullanma tarihiyle uyumlu olarak kullanınız.

Ambalaj veya etiket üzerinde belirtilen son kullanma tarihinden sonra ALUNBRİG'i kullanmayınız.

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

Sitotoksik ve sitostatik beşeri tıbbi ürünlerin kullanımları sonucu boşalan iç ambalajlarının atıkları TEHLİKELİ ATIKTIR ve bu atıkların yönetimi 2/4/2015 tarihli ve 29314 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Atık Yönetimi Yönetmeliğine göre yapılır.

Ruhsat sahibi:

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Ltd. Şti.
Şişli/İstanbul

Üretim yeri:

Penn Pharmaceutical Services Ltd.
Tredegar/İngiltere

Bu kullanma talimatı tarihinde onaylanmıştır.