

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FOXTİO 9/12 mcg inhalasyon için toz içeren blister

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tiotropium bromür anhidrus* 10,9 mcg

Formoterol fumarat dihidrat 12 mcg

*9 mcg Tiotropium'a eşdeğer.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz 12,9771 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnhalasyon İçin Toz İçeren Blister

Blisterlenebilen alü folyo içerisinde beyaz toz şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Amfizem ve kronik bronşit de dahil reversibl kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda bronkokonstriksiyonun önlenmesi ve uzun süreli tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka bir şekilde kullanılması önerilmediği takdirde;

Erişkinler için önerilen dozu, günde iki kez bir blister içeriğinin inhale edilmesidir.

İnhalasyon her gün, günün aynı saatinde, inhalasyon cihazı kullanılarak yapılmalıdır.

Hastanın cihazı doğru kullandığından emin olunmalıdır.

Uygulama şekli:

FOXTİO, ağız yoluyla inhalasyon şeklinde kullanılır.

İnhalasyon cihazı yoluyla nefes alındığında ilaç akciğerlere ulaşır. Bu nedenle, cihazın ağız parçası aracılığıyla derin ve güçlü nefes alınması önemlidir.

İnhalasyon cihazının kullanımını doktor veya eczacı tarafından hastaya gösterilmelidir.

İnhalasyon cihazı kullanma talimatı için bakınız ekli talimat.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

FOXTİO'nun içeriğindeki tiotropium, böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen dozlarda kullanılabilir. Bununla birlikte esas olarak böbrekler yoluyla atılan bütün ilaçlarda olduğu gibi, orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 50 ml/dak)

FOXTİO kullanımını yakından izlenmelidir. FOXTİO'nun içeriğindeki formoterol için böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerektiği konusunda teorik bir sebep bulunmamaktadır. Ancak bu popülasyonda kullanımını destekleyen veri de mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda FOXTİO'nun içeriğindeki tiotropium önerilen dozlarda kullanılabilir. FOXTİO'nun içeriğindeki formoterol için karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerektiği konusunda teorik bir sebep bulunmamaktadır. Ancak bu popülasyonda kullanımını destekleyen veri de mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda FOXTİO'nun içeriğindeki tiotropiumun etkinliğine ve güvenilirliğine ilişkin deneyim bulunmadığından 18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılar inhalasyon için toz içeren blisteri önerilen dozlarda kullanabilirler. Bununla birlikte, FOXTİO'nun içeriğindeki formoterol ile ilgili olarak bazı yaşlılarda daha güçlü bir duyarlılığın söz konusu olabileceği unutulmamalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Tiotropiuma, atropin veya türevlerine, örn. ipratropiuma ya da oksitropiuma, formoterol fumarata ve/veya ürünün içindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tiotropium

FOXTİO; KOAH akut ataklarında tek başına kullanılamaz. Kurtarıcı ilaç olarak kısa etkili beta 2 mimetik ilaçlar ile birlikte verilir.

FOXTİO günde bir kez kullanılan bir idame tedavisi bronkodilatörü olarak, akut bronkospazm episodlarının başlangıç tedavisinde, yani kurtarma tedavisi şeklinde kullanılmamalıdır.

FOXTİO uygulamasından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir.

Diğer antikolinergik ilaçlarla olduğu gibi, tiotropium dar açılı glokomu kötüleştirebileceği, prostat hiperplazisi ya da mesane boynu obstrüksiyonu bulunan hastalarda idrar güçlüğü oluşturabileceğinden bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

İnhalasyon yoluyla alınan ilaçlar, inhalasyonun indüklediği bronkospazma neden olabilirler.

Esas olarak böbrekler yoluyla atılan bütün ilaçlarda olduğu gibi, azalmış böbrek fonksiyonu plazma konsantrasyonlarını artırır, bu sebeple orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi ≤ 50 ml/dk) sadece beklenen yarar potansiyel riskten büyük olduğunda kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin uzun süreli deneyim bulunmamaktadır.

FOXTİO 9/12 mcg inhalasyon için toz içeren blisterin hatasız bir şekilde nasıl kullanılacağı öğretilmelidir. Hastalara tozun göze kaçmaması için dikkatli olmaları öğütlenmelidir. Konjunktivada konjesyon veya korneada ödem sonucunda gelişen göz kızarmasıyla birlikte gözde ağrı veya rahatsızlık hissi, bulanık görme, haleler veya renkli görüntüler görme, akut dar açılı glokom belirtileri olabilir. Bu semptomların herhangi bir kombinasyonu görülürse, ilaç kesilmeli ve hemen bir uzman hekimin görüşleri alınmalıdır.

Antikolinergik tedavi ile gözlenen ağız kuruluğu uzun dönemde diş çürüklerine sebep olabilir.

Formoterol

Formoterol, astımlı hastalarda tek başına monoterapi olarak kullanılmamalıdır.

Uzun etkili beta 2 adrenerjik agonistler astımla ilişkili ölüm riskini artırabilir. Bu nedenle formoterol, düşük veya orta doz inhale kortikosteroid gibi antiinflamatuvar ilaçlar ile astımı yeterince kontrol altına alınamayan hastalarda, antiinflamatuvar tedaviye ek olarak kullanılmalıdır.

Uzun etkili beta agonist preparatlarına bağlı olarak nadiren, ciddi ve bazen ölümcül olabilen astım ile ilgili solunum problemleri meydana gelebilir.

FOXTİO, astım hastalığının başlangıç tedavisi için önerilmez.

Uzun etkili beta agonistler astım semptom kontrolünü sağlayan en kısa süre boyunca kullanılmalı ve astım kontrolüne ulaşıldığında eğer mümkünse kullanımları durdurulmalıdır. Sonrasında hastaların kontrol edici bir tedaviyle idamesi sağlanmalıdır.

İnhale kortikosteroide ek olarak uzun etkili beta agonist kullanan pediatrik ve adölesan hastalarda, her iki ilaca uyumu garanti altına almak için, hem inhale kortikosteroid hem de uzun etkili beta agonist içeren bir kombinasyon preparatı kullanılması önerilir.

Hastalar alevlenme dönemlerinde ise ya da önemli ölçüde veya akut olarak kötüye giden astım şikayetleri varsa, uzun etkili beta agonistlerle tedaviye başlanmamalıdır.

Aşağıdaki durumların varlığında dikkatli olunmalıdır:

- İskemik kalp hastalığı
- Ağır kalp yetmezliği
- Ateroskleroz
- Aritmi
- Hipertansiyon
- Hipertiroidizm
- Böbrek üstü bezi tümörü
- Hipokalemi
- Halojenli bileşiklerle anestezi uygulanacak hastalar, anestezi en az 12 saat önce ilacı bırakmalıdır.

Beta-2 agonistlerin hiperglisemik etkisi nedeniyle diyabetik hastalarda kan glukozu olağandan daha sık kontrol edilmelidir.

Kardiyovasküler etkiler:

Taşiaritmiler, üçüncü derece atriyoventriküler blok, idiyopatik subvalvüler aortik stenoz, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, tirotoksikoz ve/veya QT aralığında bilinen veya şüphe edilen uzama olan hastalarda formoterol kullanımı sırasında özellikle doz sınırları konusunda olmak üzere özel dikkat ve denetleme gerekir.

Hipokalemi:

Beta-2 agonistlerle tedavi ağır hipokalemiye neden olabilir. Hipoksi, hipokalemi riskini artırdığından dolayı ağır astım atağında daha dikkatli olunmalıdır.

Eş zamanlı olarak başka etkin maddeler (bkz. 4.5) kullanılıyorsa, hipokalemik etki belirginleşebilir. Böyle durumlarda serum potasyum düzeyi kontrol edilmelidir.

Paradoksik bronkospazm:

Diğer inhalasyon tedavilerinde olduğu gibi paradoksik bronkospazm gelişme riski vardır. Böyle bir durum gelişirse tedavi hemen sonlandırılmalı ve başka bir tedavi seçeneğine geçilmelidir.

Antienflamatuvar tedavi:

Astımlı hastaların beta-2 agonistlerle düzenli tedavisi sırasında, tedavi antienflamatuvar amaçlı bir inhalasyon ürünü (ör. kortikosteroidler ve/veya çocuklarda sodyum kromoglikat) veya oral kortikosteroidlerle desteklenmelidir. Formoterol tedavisinin başlangıcında, hastaların kullanmakta oldukları antienflamatuvar tedaviden ne derece faydalandıkları değerlendirilmelidir. Hastalar formoterol tedavisine başladıktan sonra, belirtilerinde düzelme olsa bile kullanmakta oldukları antienflamatuvar tedaviye devam etmeleri konusunda uyarılmalıdır. Belirtilerde düzelme olmazsa veya belirtileri kontrol altına almak için gereken formoterol dozunun artırılması gerekirse hasta doktora başvurmalıdır.

Formoterol, erken doğum veya düşük tehdidi varlığında terapötik amaçla kullanılmamalıdır.

Diğer beta-2 agonistlere benzer şekilde, formoterol uterus düz kaslarını gevşeterek doğum ağrılarını azaltabilir.

Salmeterol ve formeterol gibi uzun etkili β_2 agonistler kullanılırken, özellikle astım ile ilgili istenmeyen olaylar bakımından, bu ilaç başlandıktan sonra ilk üç ay hastalar yakından takip edilmelidir.

Laktoz uyarısı

FOXTİO yardımcı madde olarak laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tiotropium

Tiotropiumun antikolinergik maddeler içeren diğer ilaçlar ile birlikte uygulanması henüz incelenmemiştir ve bu nedenle önerilmemektedir.

Düzenli ilaç etkileşimi çalışmaları yürütülmemiş olmakla birlikte, tiotropium diğer ilaçlar ile birlikte, istenmeyen ilaç reaksiyonları görülmeksizin kullanılmıştır. KOAH tedavisinde yaygın olarak kullanılan semptomimetik bronkodilatörler, metilksantinler, oral ve inhale steroidler bu ilaçlar arasındadır.

Formoterol

Beta-adrenergik maddeler:

Başka semptomimetik maddelerle eş zamanlı olarak alındığında gerek etkisi ve gerekse istenmeyen etkiler artabilir.

Antikolinergikler:

Antikolinergik ürünler formoterolün etkisini artırabilir.

Beta blokörler:

Beta-adrenergik reseptör blokörler, özellikle selektif olmayanlar (göz damlaları da dahil), etkiyi kısmen ya da tamamen ortadan kaldırabilir. Eş zamanlı olarak reçete edilmemelidir.

Kardiyak glikozidler:

Formoterole bağlı hipokalemi nedeniyle eş zamanlı olarak kardiyak glikozid kullanan hastalarda aritmi riski artabilir.

Monoamin oksidaz inhibitörleri:

Formoterol monoamin oksidaz inhibitörleri ile etkileşebildiğinden, bunları kullanmakta olan veya tedavinin kesilmesinden 14 günden daha az süre geçmiş hastalara verilmemelidir.

Antidepresanlar:

Eş zamanlı olarak trisiklik antidepresan kullanan hastalarda aritmi riski artabilir.

Kortikosteroidler:

Kortikosteroidlerin hipokalemik ve hiperglisemik etkisi, eş zamanlı formoterol kullanımı ile artabilir. Kortikosteroidler formoterolün bronkodilatör etkisini artırabilir.

Diüretikler:

Formoterolle indüklenebilen hipokalemi, eşzamanlı olarak potasyum tutucu özelliği olmayan diüretiklerin kullanıldığı durumlarda belirginleşebilir. Bu durumda ortaya çıkan aritmojenik etki özellikle iskemik kalp hastalığı olan hastalarda artabilir.

Ksantinler:

Aminofilin, teofilin ve diğer ksantinlerle birlikte kullanıldığında formoterolün hipokalemik etkisi artar. Ksantin türevleri formoterolün bronkodilatör etkisini artırabilir.

Diğer:

Kinidin, dizopiramid, prokainamid, fenotiyazidler, antihistaminikler ve trisiklik antidepressanlarla birlikte kullanılması QT aralığının uzamasına ve ventriküler aritmi riskinin artmasına neden olabilir (bkz. 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

FOXTİO'nun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınların tedavi süresince etkin doğum kontrol (kontrasepsiyon) yöntemleri uygulaması önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar FOXTİO'nun içeriğindeki tiotropium ve formoterolün üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

FOXTİO gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Tiotropium ve formoterolün insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar tiotropiumun ve formoterolün sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da FOXTİO tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve FOXTİO tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Tiotropium ile ilişkili üreme toksisitesi lokal veya sistemik maruziyet, terapötik maruziyetin 5 katından fazla olduğu zaman gözlenmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FOXTİO'nun araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisine yönelik çalışma gerçekleştirilmemiştir. Meydana gelebilecek baş dönmesi, bulanık görme veya baş ağrısı araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tiotropium

Belirtilen sıklık düzeyleri, advers ilaç reaksiyonlarının ham insidans oranlarıdır. Bu bilgiler, 26 plasebo kontrollü klinik araştırmalardan dört hafta ile dört yıl arasında değişen tedavi dönemlerinde tiotropium grubundan (9,149 hasta) toplanmış verilere dayanmaktadır.

Yan etkilerin görülme sıklığı aşağıda belirtilmektedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Sıklığı bilinmiyor*: Dehidratasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı, tat bozuklukları

Seyrek: Uykusuzluk

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Seyrek: Glokom, intraoküler basınç artışı

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Atriyal fibrilasyon

Seyrek: Supraventriküler taşikardi, taşikardi, palpasyonlar

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Faranjit, disfoni, öksürük

Seyrek: Bronkospazm, epistaksis, larenjit, sinüzit

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Konstipasyon, stomatit, gastroözofageal reflü hastalığı, bulantı

Seyrek: Paralitik ileusun da dahil olduğu intestinal tıkanıklık, jinjivit, dil iltihabı, orofaringeal kandidiyaz, dizfaji

Sıklığı bilinmiyor*: Diş çürükleri

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Raş

Seyrek: Ürtiker, kaşıntı, hipersensitivite (ani aşırılık reaksiyonları dahil)

Bilinmiyor*: Anjiyonörotik ödem, deri reaksiyonları, deri ülseri, derinin kuruması

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor*: Eklem şişliği

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: İdrar yapmada güçlük ve idrar retansiyonu

Seyrek: İdrar yolu enfeksiyonu

*Tiotropium ile tedavi edilen 9,149 hastada tiotropium ile ilişkilendirilen olay yoktur ancak olaylar tiotropiuma bağlı advers ilaç reaksiyonları olarak düşünülmektedir.

Kontrollü klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık %4'ünde gözlenen yaygın istenmeyen etkiler ağız kuruluğu gibi antikolinergik istenmeyen etkilerdir. 26 klinik çalışmada gözlenen ağız kuruluğu tiotropium ile tedavi edilen 9,149 hastanın 18'inde (%0.2) tedaviye son vermeye yol açmıştır.

Antikolinergik etki ile ilişkili ciddi istenmeyen etkiler arasında glokom, konstipasyon, paralitik ileus dahil intestinal tıkanıklık ve de idrar retansiyonu yer alır.

Yaş artışı ile birlikte antikolinergik etkilerde de artış gözlenebilir.

Formoterol

Tedavi edilen hastaların %1-10'unda istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir. En sık görülen istenmeyen etkiler baş ağrısı, çarpıntı ve tremordur. Tremor ve çarpıntı sıklıkla geçicidir ve tedavinin düzenli kullanımı ile azalır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olma yan ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Hipersensitivite reaksiyonları: Ağır hipotansiyon, anjiyoödem

Çok seyrek: Periferik ödem

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Hipokalemi/hiperkalemi, hiperglisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Ajitasyon, baş dönmesi, anksiyete, sinirlilik, uykusuzluk

Seyrek: Huzursuzluk

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Çarpıntı

Yaygın olmayan: Taşikardi

Çok seyrek: Anjina pektoris

Vasküler hastalıkları

Çok seyrek: Kan basıncında dalgalanma

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Bronkospazmda kötüleşme

Çok seyrek: Paradoksik bronkospazm

Gastrointestinal hastalıkları

Seyrek: Bulantı, tat duyusu bozuklukları, orofaringeal iritasyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Ürtiker, kaşıntı, ekzantem

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Tremor

Yaygın olmayan: Kas krampları, miyalji

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Tiotropium

Yüksek dozlarda tiotropium bromür, antikolinergik bulgu ve semptomlara yol açabilir.

Ancak, sağlıklı gönüllülerde 340 mcg tiotropium bromür dozuna kadar inhale tek doz sonrasında sistemik antikolinergik advers etkiler görülmemiştir. Sağlıklı gönüllülerde 170 mcg'a kadar tiotropium bromür ile yedi günlük doz uygulaması sonrasında ağız kuruluğu dışında advers etki görülmemiştir. KOAH'ı olan kişilerde dört hafta süreyle, günlük maksimum 43 mikrogram tiotropium bromür dozları ile uygulanan bir çoklu doz çalışmasında anlamlı istenmeyen etkiler gözlenmemiştir.

Tiotropium bromürün oral yoldan alınması ile akut intoksikasyon pek olası değildir, çünkü oral yoldan biyoyararlanımı düşüktür.

Formoterol

Belirtiler:

Aşırı doz alımında, beta-2 agonistlere özgü belirtiler ortaya çıkabilir. Bulantı, kusma, taşikardi, tremor, baş ağrısı, uyku hali, çarpıntı, ventriküler aritmiler, metabolik asidoz, hipotansiyon, hipokalemi ve hiperglisemi görülebilir. Beta-2 agonistler diyastolik kan basıncını akut olarak düşürerek veya kardiyak aritmileri indükleyerek iskemik kalp hastalığını provoke edebilir.

Tedavi:

Semptomatiktir.

Ağır olgularda kişi, hastaneye yatırılmalıdır.

Beta blokörlerin bronkospazma yol açabileceği göz ardı edilmemeli ve kullanılması gerekli ise kardiyoselektif olanlar tercih edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Obstrüktif Solunum Yolu Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar

Tiotropium; ATC Kodu: R03BB04 Grup: Antikolinergikler

Formoterol fumarat; ATC Kodu: R03AC13 Grup: Selektif beta 2 adrenoseptör agonistleri

Tiotropium

Tiotropium, klinik tıpta genellikle antikolinergik olarak adlandırılan, uzun etkili spesifik bir antimuskarinik ajandır. M_1 'den M_5 'e kadar olan muskarinik reseptör alt-tiplerine karşı benzer bir afinite gösterir. Hava yollarında, düz kasta bulunan M_3 reseptörlerinin inhibisyonu, gevşeme ile sonuçlanmaktadır. Bu antagonizma yarışmacı ve geri-dönüşümlüdür. Yapılan çalışmalarda, bronkoprotektif etkilerin doza bağımlı olduğu ve 24 saatten daha uzun sürdüğü görülmüştür. Etkisinin uzun süreli oluşu, muhtemel M_3 reseptörlerinden son derece yavaş dissosiyasyon olmasına bağlıdır; ipratropium ile gözlenenden anlamlı derecede daha uzun bir dissosiyasyon yarı-ömürüne sahiptir. N-kuvaterner bir antikolinergik olarak tiotropium, inhalasyon yoluyla uygulandığında, bronko-selektiftir; sistemik antikolinergik etkilere yol açmadan önce, kabul edilebilir bir terapötik aralık gösterir. M_2 reseptörlerinden dissosiyasyonu, M_3 reseptörleriyle olduğundan daha hızlıdır ve bu durum, M_2 'ye karşı M_3 için bir alt-tip reseptör selektivitesine yol açar. Yüksek düzeydeki potens ve reseptörden yavaş

dissosiyasyonun klinikteki karşılığı, KOAH'ı olan kişilerdeki belirgin ve uzun etkili bronkodilatasyondur.

Elektrofizyoloji: 53 sağlıklı gönüllünün katıldığı QT çalışmasında, 12 gün boyunca uygulanan 18 ve 54 mcg tiotropium (terapötik olarak önerilen dozun 3 katı) EKG'de QT aralığında anlamlı oranda uzamaya neden olmamıştır.

Tiotropium inhalasyonunu izleyen bronkodilatasyon, primer olarak bölgeye özgü (hava yolları üzerinde) bir etki olup, sistemik bir etki değildir.

Klinik geliştirme programında yürütülen uzun süreli, randomize, çift-kör çalışmalarda günde bir kez uygulanan tiotropium, akciğer fonksiyonlarında (bir saniyelik zorlu ekspirasyon hacmi, FEV₁ ve zorlu vital kapasite, FVC) ilk dozu izleyen 30 dakika içinde belirgin iyileşmeye yol açmış ve bu etki 24 saat süreyle kalıcı olmuştur. Bronkodilatasyon büyük çoğunlukla üçüncü gün görülmeye başlar ve farmakodinamik kararlı duruma bir hafta içerisinde ulaşılır. Tiotropium sabah ve akşam pik ekspiratuvar akım hızı (PEFR) düzeylerinde, anlamlı bir iyileşme sağlar.

Tiotropium ile akciğer fonksiyonlarında görülen iyileşmeler, uzun dönemli çalışmalarda, hiçbir tolerans belirtisi bulunmaksızın kalıcı olmuştur.

Tiotropium'un oluşturduğu bronkodilatasyon, 24 saatlik doz aralığı boyunca kalıcıdır ve sabah ya da akşamları uygulamasından bağımsızdır.

Uzun dönemli (6 ay ve 1 yıl) araştırmalarda, sağlığa ilişkin olarak aşağıdaki sonuçlar ortaya çıkarılmıştır:

Tiotropium, dispneyi anlamlı derece iyileştirir, KOAH alevlenmeleri sayısını anlamlı derecede azaltır, ilk alevlenmeye kadar geçen süreyi geciktirir ve sağlığa bağlı yaşam kalitesini, hastalığa özgü St. George Solunum Anketi ile gösterildiği üzere, anlamlı düzeyde iyileştirir.

Tiotropium, KOAH alevlenmelerine bağlı hospitalizasyonların sayısını anlamlı düzeyde azaltır ve ilk hospitalizasyona kadar geçen süreyi geciktirir.

Formoterol

Formoterol güçlü bir selektif beta-2 adrenerjik reseptör agonistidir. Formoterol geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda bronkodilatör etki gösterir. Etkisi kısa sürede (1-3 dakikada) başlar ve inhalasyondan 12 saat sonra bile belirgindir. Terapötik dozlarda, kardiyovasküler etkileri azdır ve nadiren görülür.

Formoterol pasif olarak duyarlılaştırılmış insan akciğerinden histamin ve lökotriyen salımını inhibe eder. Hayvan çalışmaları, ödemin ve enflamatuvar hücre birikiminin baskılanması gibi bazı anti-enflamatuvar özellikler gösterir.

İnsanlarda, formoterolün inhale alerjenler, fiziksel aktivite, soğuk hava, histamin ve metakolinin neden olduğu bronkospazmın önlenmesinde etkili olduğu kanıtlanmıştır.

Geri dönüşümlü stabil kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda, inhaler ile günde iki kez 12 ve 24 mikrogram dozunda kullanılan inhale formoterolün bronkodilatör etkisinin kısa sürede başladığı ve en az 12 saat sürdüğü kanıtlanmıştır. Bunun yanı sıra tedavi ile Saint George Solunum Anketi kullanılarak yapılan yaşam kalitesi değerlendirilmesinde subjektif düzelme sağlanmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Tiotropium, kiralite göstermeyen bir kuvaterner amonyum bileşiğidir ve suda kısmen çözünür. Tiotropium, kuru toz inhalasyonu şeklinde uygulanır. İnhalasyon yolu ile uygulamada genel olarak, verilen dozun büyük çoğunluğu gastrointestinal kanalda, daha az bir kısmı ise, hedef organ olan akciğerde tutulur.

Emilim:

Tiotropium

Kuru toz inhalasyonundan sonra elde edilen %19.5 düzeyindeki mutlak biyoyararlanım değeri, akciğere ulaşan bölümün yüksek ölçüde biyoyararlanılabilir olduğunu düşündürmektedir. Bileşiğin kimyasal yapısından (kuvaterner amonyum bileşiği), tiotropiumun gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilmemesi beklenir. Oral tiotropium solüsyonları, %2-3 düzeyinde bir mutlak biyoyararlanıma sahiptirler. Maksimum plazma tiotropium konsantrasyonları, inhalasyondan beş dakika sonra gözlenir. Besinler tiotropiumun emilimini etkilememektedir.

Formoterol

Uygulanan formoterol hacminin %90'a kadar olan kısmının yutulması ve gastrointestinal sistemden emilmesi muhtemeldir. Bu, oral formülasyonun farmakokinetik özelliklerinin büyük ölçüde inhalasyon tozu için de geçerli olduğu anlamına gelir.

300 mikrograma kadar olan oral formoterol fumarat dozları gastrointestinal sistemden hızla emilir. Oral alımı takiben 0,5-1 saat sonra, değişmemiş maddenin doruk plazma derişimlerine ulaşılır. 80 mikrogramlık dozun, %65'i veya daha fazlası emilir.

Formoterol, terapötik dozlarda inhale edildikten sonra, bilinen analiz yöntemleriyle plazmada saptanamaz. İdrarla atılım hızlarına ilişkin analizler, inhale formoterolün hızla emildiğini düşündürür. 12-96 mikrogramlık dozun inhalasyon yoluyla uygulanmasından 1-2 saat sonra maksimum atılım hızına ulaşılır. Terapötik düzeyin üzerinde (120 mikrogram tek doz) bir dozun inhalasyon yoluyla alınmasından 5 dakika sonra doruk plazma derişimine (266 pikomol/l) ulaşılır. 12 hafta süreyle, günde iki kez 12 veya 24 mikrogram formoterol fumarat ile tedavi edilen, geri dönüşümlü bileşeni olan kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerde inhalasyondan 10 dakika, 2 saat ve 6 saat sonraki formoterol derişimleri, sırasıyla, 11.5 ve 25.7 pikomol/l ve 23.3 ve 50.3 pikomol/l arasında bulunmuştur.

İnhalasyon için tozun (12-24 mikrogram) ve iki farklı aerosol formülasyonun (12-96 mikrogram) kullanımından sonra formoterolün kümülatif üriner atılımı, dolaşımdaki formoterol miktarının doz ile orantılı olarak arttığını göstermiştir.

Dağılım:

Tiotropium

İlaç plazma proteinlerine %72 oranında bağlanır ve 32 L/kg'lık bir dağılım hacmi gösterir. Kararlı durumda, kronik obstrüktif akciğer hastalarında 18 mikrogram dozunda kuru toz inhalasyonundan 5 dakika sonra ölçülen tiotropium doruk plazma düzeyleri 17-19 pg/mL'dir ve çok kompartmanlı bir model içinde, hızla azalma gösterir. Kararlı durumda plazma konsantrasyonları, 3-4 pg/mL'dir. Akciğerdeki lokal konsantrasyonlar bilinmemektedir, ancak uygulama şekli, akciğerlerde önemli oranda daha yüksek konsantrasyonların varlığını düşündürmektedir. Çalışmalar, tiotropiumun kan beyin bariyerini herhangi önemli bir düzeyde geçmediğini göstermektedir.

Formoterol

Formoterol %34'ü albümine olmak üzere %61-64'ü plazma proteinlerine bağlıdır. Terapötik dozlarla erişilen derişim aralığında bağlanma yerlerinde doyma olmaz.

Biyotransformasyon:

Tiotropium

Biyotransformasyona uğrama derecesi küçüktür. Tek doz intravenöz uygulamadan sonra, değişmemiş madde %74 oranında idrarla atılır. Ester yapısında olan tiotropium, enzimatik olmayan bir yol ile bir alkol olan N-metilskopin ve ditiyeniilglikolik aside parçalanır; bu maddelerin her ikisi de muskarinik reseptörlere bağlanmazlar.

İntravenöz uygulama sonrasında dozun % 20'sinden azı, CYP450 2D6 ve 3A4 tarafından, çeşitli Faz II metabolitlerine metabolize edilir.

Karaciğer mikrozomlarındaki in vitro çalışmalar enzimatik yolun CYP 2D6 (ve 3A4) inhibitörleri, kinidin, ketokonazol ve gestoden tarafından etkilenebileceğini ortaya koymaktadır. Böylelikle, CYP 2D6 ve 3A4 dozun daha az bir kısmının eliminasyonundan sorumlu metabolik yolda yer almaktadır. Tiotropium bromür insan karaciğer mikrozomlarında terapötik konsantrasyonların üstünde bile CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 veya 3A'yı inhibe etmemektedir.

Formoterol

Formoterol başlıca metabolizma ile elimine edilir; doğrudan glukuronidasyon biyotransformasyonun ana yoludur. Glukuronidasyonun izlediği O-demetilasyon, diğer bir biyotransformasyon yoludur. Formoterolün sülfat konjugasyonu ve ardından yine sülfat konjugasyonunun gerçekleştiği deformilasyon, minör metabolik yollardır. Formoterolün glukuronidasyonunu (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 ve 2B15) ve O-demetilasyonunu (CYP2D6, 2C19, 2C9 ve 2A6) çok sayıda enzim katalize eder; bu nedenle formoterolün ilaç-ilaç etkileşim potansiyeli düşüktür. Terapötik dozlarla elde edilen konsantrasyonlardaki formoterol, sitokrom P450 izoenzimlerini inhibe etmiştir. Tek ve tekrarlı doz uygulanmasından sonra formoterolün kinetiği benzerdir. Bu oto-indüksiyonun veya metabolizma inhibisyonunun olmadığı anlamına gelir.

Eliminasyon:

Tiotropium

İnhalasyon sonrasında tiotropiumun terminal eliminasyon yarı-ömrü 5 ve 6 gün arasındadır. İntravenöz uygulanan tiotropium, idrar yoluyla esas olarak değişmemiş halde atılır (% 74). Kuru toz inhalasyonundan sonra üriner ekskresyon dozun % 14'üdür, geri kalanı büyük oranda barsaklarda emilmemiş ilaç halinde bulunur ve feçes ile elimine edilir. KOAH'lı

kişiler tarafından, günde bir kez kronik inhalasyondan sonra, farmakokinetik kararlı duruma 2-3 hafta içerisinde ulaşılır ve daha sonrasında herhangi bir birikim görülmez.

Formoterol

Formoterolün atılımı multifaziktir; görünür yarı ömrü söz konusu zaman aralığına bağlıdır. Oral alımdan 6, 8 veya 12 saat sonraya kadar olan plazma veya kan derişimleri esas alındığında, eliminasyon yarı ömrü 2-3 saat bulunmuştur. İnhalasyon sonrası 3 ila 16. saatler arasındaki idrar atılım hızlarına dayanarak yarı ömür 5 saat olarak hesaplanmıştır.

Formoterol ve metabolitleri, total dozun 2/3'ü idrarla ve 1/3'ü feçesle olmak üzere vücuttan tamamen atılır. İnhalasyondan sonra, dozun % 6-9'u idrarla değişmeden atılır. Formoterolün renal klerensi 150 ml/dk dır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Tiotropium

Tiotropium intravenöz ve kuru toz inhalasyonu olarak verildiğinde terapötik doz aralığında doğrusal farmakokinetik göstermektedir.

Formoterol

Formoterolün farmakokinetiği incelenen doz aralığında doğrusaldır (20-300 mikrogram). 40-160 mikrogram/gün dozunda tekrarlanan oral uygulama belirgin madde birikimine neden olmaz.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik hastalar:

Tiotropium

Başlıca renal yolla atılan tüm ilaçlarda beklenildiği gibi artan yaş, böbrek fonksiyonlarında azalma ile açıklanabilen, tiotropium bromür renal klerensinde (58 yaşından küçük KOAH'lı hastalarda 326 mL/dak, 70 yaşından büyük KOAH'lı hastalarda 163 mL/dak) azalma ile ilişkili olmuştur. İnhalasyondan sonra idrarda tiotropium bromür atılımı %14 (genç sağlıklı gönüllü bireyler)-yaklaşık %7 (KOAH'lı hastalar) oranında azalmıştır. Bununla birlikte plazma konsantrasyonları bireylere ait ve bireyler arası değişkenlikle karşılaştırıldığında KOAH'lı hastalarda ilerleyen yaşla birlikte anlamlı oranda değişmemiştir (kuru toz inhalasyonundan sonra EAA_{0-4sa} değerinde %43 oranında artış).

Formoterol

Formoterolün geriyatrik hastalardaki farmakokinetiği konusunda bilgi yoktur.

Böbrek yetmezliği:

Tiotropium

Başlıca renal yoldan atılıma uğrayan diğer ilaçlarda olduğu gibi, böbrek yetmezliği hem intravenöz infüzyon hem de kuru toz inhalasyonundan sonra artan ilaç plazma konsantrasyonları ve azalan renal ilaç klerensi ile ilişkili olmuştur. Yaşlı hastalarda sık karşılaşılan bir durum olan hafif şiddette böbrek yetmezliğinde (CL/CR 50-80 ml/dak) tiotropium bromür plazma konsantrasyonlarında hafif bir artış meydana gelmiştir (intravenöz infüzyon sonrasında EAA_{0-4sa}'da %39 oranında artış). Orta-şiddetli böbrek yetmezliği durumunda (CL/CR <50 ml/dak), intravenöz tiotropium bromür uygulaması plazma konsantrasyonlarının iki katına çıkması ile sonuçlanmıştır (EAA_{0-4sa} değerinde %82 oranında artış) (kuru toz inhalasyonundan sonraki plazma konsantrasyonları ile doğrulanmıştır).

Formoterol

Formoterolün böbrek yetmezliği olan hastalardaki farmakokinetiği konusunda bilgi yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Tiotropium

Karaciğer yetmezliğinin tiotropium bromür farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı etkiye sahip olacağı beklenmemektedir. Tiotropium bromür başlıca renal eliminasyon yoluyla (genç sağlıklı gönüllülerde %74 oranında) ve basit enzimatik olmayan ester ayrışması ile farmakolojik olarak inaktif bileşenlerine parçalanmaktadır.

Formoterol

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda formoterolün sistemik yararlanımı artabilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tiotropium

Güvenlik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi ve üreme toksisitesi gibi klasik çalışmalarda gözlenen birçok etki tiotropium bromürün antikolinergik etkileri ile açıklanabilir. Hayvanlarda tipik olarak azalmış besin tüketimi, kilo alımı engellenmesi, ağız kuruluğu, azalmış lakrimal ve salivasyon, göz bebeğinin anormal büyümesi, artmış kalp atış hızı gözlenmiştir. Tekrarlı doz toksisite çalışmalarından bildirilen diğer ilişkili advers etkiler: sıçanlarda ve farelerde rinit, nazal boşluğun ve larinksin epitel değişimleri ile beliren solunum yolunun hafif şiddette tahriş olması ve sıçanlarda mesanede taş oluşumu ve proteinimsi birikintiler ile birlikte prostat.

Hamilelik, embriyonel/fetüse ilişkin gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim ile ilgili zararlı etkiler sadece maternal olarak toksik doz seviyelerinde gösterilebilmiştir. Tiotropium bromür sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik bulunmamıştır. Solunumsal (tahriş), ürogenital (prostat) değişiklikler ve üreme toksisitesi lokal veya sistemik maruziyet, terapötik maruziyetin 5 katından fazla olduğu zaman gözlenmiştir. Genotoksite ve karsinojenik potansiyel insanlar için özel bir tehlike ortaya çıkarmamıştır.

Formoterol

Sıçanlarda ve köpeklerde yapılan toksisite çalışmalarında formoterolün kardiyovasküler sistem üzerine etkileri (hiperemi, taşikardi, aritmi ve miyokard lezyonları) ortaya çıkmıştır. Bu etkiler, yüksek doz beta-2 agonist kullanımının bilinen farmakolojik bulgularıdır.

Mutajenite:

Mutajenite deneyleri geniş bir deneysel alanda yürütülmüştür. *İn-vivo* veya *in-vitro* hiçbir deneyde genotoksik etki saptanmamıştır.

Karsinojenite:

Sıçan ve farelerde 2 yıl süreyle yapılan çalışmalarda karsinojenik etki görülmemiştir.

Çok yüksek doz formoterol ile tedavi edilen erkek farelerde benign adrenal subkapsüler hücre tümörlerinin görülme olasılığı hafifçe yüksektir. Bu, tahminen fizyolojik yaşlanma sürecindeki değişikliklere bağlıdır.

Sıçanlarda yapılan ve farklı doz alanlarını içine alan iki çalışma mezovaryal leiomyoma olgu sayısında artış olduğunu göstermiştir. Bu benign neoplazmalar, tipik olarak yüksek konsantrasyonda beta-2 adrenerjik ilaçların sıçanlarda uzun süre kullanımıyla ilişkilidir. Benzer şekilde, çok sayıda over kisti ile benign granülomalar/tekal hücre tümörleri gözlenmiştir. Beta agonistlerin sıçan overlerini etkilediği bilinmektedir ve bu etki muhtemelen kemirgenlere özgüdür. Yüksek dozlarda kullanıldığında, az sayıda olmakla birlikte, başka tümör türleri de görülmüştür; ancak sıklığı kontrol grubu ile benzerdir. Düşük dozlarla yapılan çalışmalarda bu yönde bir sonuç elde edilmemiştir.

Formoterolün maksimum önerilen dozuyla beklenenden 10 kat daha fazla sistemik etki oluşturan dozda tümör olgularında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmamıştır.

Bu bulgulara ve mutajenik etkisinin olmamasına dayanarak formoterolün terapötik dozlarda karsinojenik riski olmadığı sonucuna varılmıştır.

Üreme Toksisitesi:

Hayvan deneylerinde teratojenik etki gözlenmemiştir. Oral alımı takiben, emziren sıçanların sütünde formoterol saptanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

FOXTİO 9/12 mcg 60 dozluk inhalasyon için toz içeren Alü/Alü blister, inhalasyon cihazında, karton kutuda, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

Salutis İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm 2/12

Zeytinburnu /İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 83 05

Faks: 0 212 481 83 05

e-mail: info@salutisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

241/99

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.04.2012

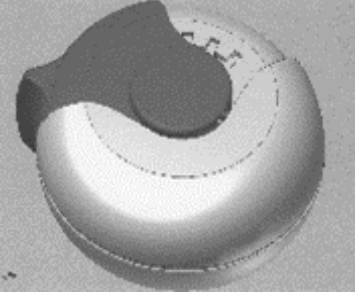
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

İnhalasyon cihazı kullanım talimatları

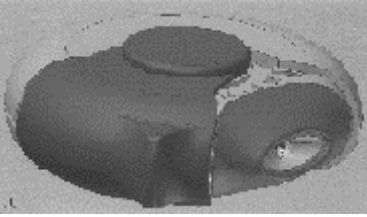
KAPALI

İnhalasyon cihazı kutusundan çıkardığınızda kapalı durumda olacaktır.



AÇIK

Kullanılmamış bir inhalasyon cihazı içinde ayrı ayrı korunmuş olarak doz halinde 60 dozluk ilaç bulunur. Doz göstergesi, inhalasyon cihazı içinde kaç doz ilaç kaldığını gösterir.



Her doz tam olarak ölçülmüş olup hijyenik şartlara uygun olarak korunmaktadır. Bakıma veya yeniden doldurmaya gerek yoktur.

İnhalasyon cihazı'nın üst kısmındaki doz göstergesi kaç doz kaldığını gösterir. İnhalasyon cihazı'nı kullanmak kolaydır. İlacı alacağınız zaman yapacaklarınız aşağıdaki üç basamakta gösterilmiştir.

1. Açma
2. İçine çekme
3. Kapatma

FOXTİO İnhalasyon Cihazı Nasıl Çalışır?

Dış kapak itilince ağızlık içinde küçük bir delik açılır ve bir dozluk ilaç inhale edilmek için hazırdır. İnhalasyon cihazı kapatılınca dış kapak ilk pozisyonuna döner ve bir sonraki kullanım için hazır hale gelir. Dış kapak, kullanılmadığı zamanlarda İnhalasyon cihazını korur.

1.Açma-İnhalasyon cihazını nasıl kullanmalısınız?

İnhalasyon cihazını açmak ve inhalasyon için hazır hale getirmek için dış kapağı itmeniz yeterli olacaktır. İnhalasyon cihazının ağızlığı size dönük olacak şekilde tutunuz. İnhalasyon cihazı artık kullanıma hazırdır. Dış kapağın her açılışında inhalasyon için bir doz hazır hale gelir. Bu doz göstergesinde görülür. İlacı ziyan etmemek için dış kapak ile oynamayınız.

2.İçine çekme

- İlacı içinize çekmeden önce bu bölümü dikkatli bir şekilde okuyunuz.
- İnhalasyon cihazını ağızınızdan uzak tutunuz. Nefesinizi rahatça yapabileceğiniz kadar dışarı veriniz.
Unutmayınız-asla inhalasyon cihazının içine nefes vermeyiniz.
- Ağızlığı dudaklarınıza yaslayınız. Uzun ve derin nefes alınız-nefesi burnunuzdan değil, İnhalasyon cihazının içinden alınız.
- İnhalasyon cihazını ağızınızdan uzaklaştırınız.
- 10 saniye veya rahatça tutabildiğiniz kadar uzun bir süre nefesinizi tutunuz.
- Yavaşça nefes veriniz.

3.Kapatma

- İnhalasyon cihazını kapatmak için dış kapağı ilk pozisyonuna kaydırmanız yeterlidir.
- İnhalasyon cihazı yeniden kullanıma hazır hale gelmiştir.

Eğer iki inhalasyon almanız tavsiye edildiyse 1'den 3'e kadar olan basamakları tekrar etmelisiniz.

UNUTMAYINIZ!

İnhalasyon cihazını kuru tutunuz.

Kullanılmadığı zaman kapalı tutunuz.

İnhalasyon cihazının içine asla nefes vermeyiniz.

Dış kapağı ilacı almaya hazır olduğunuzda açınız.

Söylenen dozdan daha fazla almayınız.