

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

IziFri®
(IziFri)

Склад:

діюча речовина: тіотропію бромід;

1 блістер містить: тіотропію броміду моногідрат - 0,016 мг (що еквівалентно тіотропію - 0,013 мг); по 10 мкг/доза, по 1 дозі в блістері;

допоміжна речовина: лактоза, моногідрат.

Лікарська форма. Порошок для інгаляцій, дозований.

Основні фізико-хімічні властивості: білий пластиковий пристрій, що містить 30 окремих алюмінієвих блістерів, наповнених білим порошком. Пристрій вкладений в алюмінієвий пакет, що містить вологопоглинач.

Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів, інгаляційні засоби. Антихолінергічні засоби.

Код АТХ R03B B04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Тіотропій є специфічним антихолінергічним агентом тривалої дії. Тіотропій має подібну спорідненість до всіх підтипів мускаринових рецепторів (від M₁ до M₅). У дихальних шляхах інгібіція M₃-рецепторів спричиняє розслаблення гладкої мускулатури. У доклінічних дослідженнях *in vitro* та *in vivo* бронхопротективний ефект був дозозалежним та тривав більше 24 годин.

Тривалість ефекту зумовлена дуже повільним вивільненням із M₃-рецепторів; період напіврозпаду тіотропію значно довший, ніж в іпратропію. Як N-четвертинний антихолінергік, тіотропій є місцево (бронхо-) селективним при інгаляційному застосуванні, він демонструє прийнятний терапевтичний діапазон до виявлення системних антихолінергічних ефектів. Дисоціація із M₂-рецепторів є швидшою, ніж із M₃ у функціональних дослідженнях *in vitro*. M₃ – більш прийнятний (кінетично контрольований) рецептор підтипу селективності, ніж M₂. Висока активність та повільна дисоціація з рецепторів клінічно корелювали зі значною та тривалою бронходилатацією у пацієнтів із хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ).

Фармакодинамічні ефекти. Бронходилатація після інгаляції тіотропію, у першу чергу, є місцевим ефектом на дихальні шляхи, який не є системним.

При застосуванні тіотропію один раз на добу відзначалося значне покращання функції легень (збільшення об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФV₁) та форсованої життєвої ємності легень) протягом 30 хвилин після першої дози, ефект тривав 24 години. Фармакодинамічний стабільний стан досягається протягом одного тижня. У більшості пацієнтів бронходилатація виникає на третю добу.

За результатами щоденних вимірювань, тіотропій значно покращує ранкову та вечірню максимальну швидкість видиху.

Покращання функції легень зберігається без ознак толерантності.

Бронходилатація триває протягом 24-годинного інтервалу дозування порівняно з такою при застосуванні плацебо. При цьому не враховувалося, призначали тіотропій вранці або ввечері.

Тіотропій значно зменшує задишку; покращання стану зберігалось протягом усього періоду лікування.

Тіотропій значно зменшує кількість загострень ХОЗЛ та збільшує час до настання першого важкого загострення.

Тіотропій значно покращує якість життя, що стосується здоров'я; покращання зберігалось протягом усього періоду лікування.

Тіотропій значно скорочує кількість госпіталізованих пацієнтів із загостреннями ХОЗЛ та затримує час до першої госпіталізації.

У двох дослідженнях тіотропій значно покращив толерантність до фізичного навантаження, обмеженого симптомами захворювання, на 19,7 % та 28,3 %.

У дослідженні застосування тіотропію по 18 мкг та 54 мкг (тричі по 18 мкг) протягом 12 днів не спричинило подовження QT-інтервалу за показниками електрокардіограми.

У чотирирічному дослідженні з участю 5993 пацієнтів тіотропій підтримував покращання показника ОФВ₁ протягом усього періоду, що, проте, не змінювало загальнорічний показник зниження ОФВ₁.

Протягом лікування на 16 % зменшувався ризик летальності. Загальна частота летальних випадків становила 4,79 на 100 пацієнто-років у групі плацебо порівняно з 4,10 на 100 пацієнто-років у групі тіотропію (співвідношення ризиків (тіотропій/плацебо) 0,84, 95 % СІ – 0,73; 0,97). Лікування тіотропієм зменшувало ризик дихальної недостатності на 19 % (2,09 порівняно з 1,68 випадку на 100 пацієнто-років, відносний ризик (тіотропій/плацебо) – 0,81, 95 % СІ - 0,65; 1,00).

Фармакокінетика.

Тіотропій є четвертинною амонієвою сполукою, що помірно розчиняється у воді. Тіотропій застосовувати у вигляді сухого порошку для інгаляцій. Як правило, при інгаляційному способі застосування більша частина дози, що вивільняється, осідає у шлунково-кишковому тракті та в меншій кількості – у легенях.

Абсорбція. Після інгаляції сухого порошку абсолютна біодоступність становить 19,5 %, що є ознакою високої біодоступності фракції, яка досягає легень. Абсолютна біодоступність розчину тіотропію для перорального застосування становить 2-3 %. Максимальна концентрація тіотропію у плазмі крові спостерігається через 5-7 хвилин після інгаляції.

При стабільному стані максимальний рівень тіотропію у плазмі крові пацієнтів із ХОЗЛ становить 12,9 пг/мл і швидко знижується за багатокамерною моделлю. Мінімальна концентрація тіотропію у плазмі крові при стабільному стані становить 1,71 пг/мл. Системний вплив після інгаляції тіотропію у вигляді порошку був схожий на вплив після інгаляції тіотропію у вигляді розчину.

Розподіл. 72 % препарату зв'язується з білками плазми крові. Об'єм розподілу становить 32 л/кг. Локальна концентрація у легенях невідома, але, виходячи зі способу застосування, припускається висока концентрація в легенях. У дослідженнях на тваринах доведено, що тіотропій не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр у значному об'ємі.

Біотрансформація. Ступінь біотрансформації малий, оскільки 74 % відсотки незміненої субстанції виводилося з сечею після внутрішньовенного введення здоровим добровольцям. Тіотропій як складний ефір неферментативно розпадається до спирту N-метилскопіну і дитієнілгліколевої кислоти, які не зв'язуються з мускариновими рецепторами.

Далі за дослідженнями *in-vitro* на мікросомах печінки та гепатоцитах тіотропій (< 20 % дози після внутрішньовенного введення) метаболізується шляхом залежного від цитохрому P450 окиснення та подальшої глутатіонової кон'югації до різних метаболітів фази II. Цей ферментний ланцюг може пригнічуватися інгібіторами CYP450 2D6 (та 3A4), хінідином, кетоконазолом та гестоденом. Указані CYP450 2D6 та 3A4 беруть участь у метаболічних перетвореннях, які відповідають за виведення меншої частини дози. Тіотропій навіть у супратерапевтичних концентраціях не інгібує цитохром P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A на мікросомах печінки.

Елімінація. Ефективний період напіврозпаду тіотропію відзначається у межах між 27 та

45 годинами після застосування пацієнтам із ХОЗЛ. Загальний кліренс становив 880 мл/хв після внутрішньовенного введення молодим здоровим волонтерам. Після внутрішньовенного введення тіотропій головним чином виводиться з сечею у незміненому вигляді. Після інгаляції сухим порошком виділення з сечею становить 7 % (1,3 мкг) від незміненої кількості протягом 24 годин, залишок не абсорбується кишечником і виводиться з калом. Нирковий кліренс тіотропію перевищує кліренс креатиніну, що вказує на виділення в сечу. Після постійного щоденного інгаляційного застосування у пацієнтів із ХОЗЛ фармакокінетичний стабільний стан досягався через 7 днів без подальшої кумуляції.

Лінійність/нелінійність. Тіотропій продемонстрував лінійні фармакокінетичні властивості у терапевтичному діапазоні незалежно від лікарської форми.

Фармакокінетика у пацієнтів літнього віку. Як і для всіх інших лікарських засобів, які здебільшого виводяться із сечею, при застосуванні тіотропію у пацієнтів літнього віку знижується нирковий кліренс (365 мл/хв у пацієнтів із ХОЗЛ віком < 65 років порівняно з 271 мл/хв у пацієнтів із ХОЗЛ віком ≥ 65 років). Це не призведе до відповідного збільшення значень $AUC_{0-6,ss}$ або $C_{max, ss}$.

Фармакокінетика у пацієнтів із порушеннями функції нирок. Інгаляційне застосування тіотропію 1 раз на добу у пацієнтів із ХОЗЛ у рівноважному стані з легкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) призвело до незначного зростання значень $AUC_{0-6,ss}$ (на 1,8-30 %) та отримання схожих показників C_{max} порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну > 80 мл/хв).

У пацієнтів із ХОЗЛ із середнім або тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв) внутрішньовенне введення тіотропію призводить до збільшення вдвічі загальної експозиції (показник $AUC_{0-4год}$ вищий на 82 %, показник C_{max} вищий на 52 %) порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок, що підтверджується даними про концентрацію у плазмі крові після інгаляції сухого порошку.

Фармакокінетика у пацієнтів із порушеннями функції печінки. Печінкова недостатність не має суттєвого впливу на фармакокінетику тіотропію. Тіотропій здебільшого виділяється шляхом ниркової елімінації (до 74 % у молодих здорових добровольців) та шляхом простого неферментативного розщеплення ефіру до продуктів, які не зв'язуються з мускариновими рецепторами.

Пацієнти з ХОЗЛ японської національності. Під час перехресного порівняння середня максимальна концентрація тіотропію у плазмі крові через 10 хвилин після введення у стані рівноваги була на 20-70 % вищою у японців порівняно з європейцями після інгаляцій тіотропію, але ознак підвищеної летальності або ризику ускладнень з боку серця у японських пацієнтів порівняно з європейцями не було. Щодо інших рас або етнічних груп існує недостатньо фармакокінетичних даних.

Взаємозв'язок фармакокінетика/фармакодинаміка. Немає прямого взаємозв'язку між фармакокінетикою та фармакодинамікою.

Клінічні характеристики.

Показання.

Підтримуюча бронхолітична терапія для полегшення симптомів при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ).

Протипоказання.

Протипоказаний пацієнтам із відомою гіперчутливістю до тіотропію броміду, атропіну або його похідних (до іпратропію або окситропію) або до інших компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Незважаючи на те, що формальних досліджень взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводили, тіотропію бромід застосовували сумісно з іншими препаратами (симпатоміметичні бронходилататори, метилксантини, пероральні та інгаляційні стероїди, що застосовують у лікуванні ХОЗЛ) без клінічних доказів взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Не було встановлено, що використання агоністів бета-адренорецепторів тривалої дії або інгаляційних кортикостероїдів змінює експозицію тіотропію.

Однак призначення ІзіФрі® у поєднанні з антихолінергічними лікарськими засобами не досліджували, отже, не рекомендується таке застосування.

Особливості застосування.

ІзіФрі® є бронходилататором, який слід призначати 1 раз на добу для підтримуючої терапії, і не призначати для початкового лікування гострих нападів бронхоспазму.

Після застосування ІзіФрі® можливі реакції гіперчутливості негайного типу.

Як і інші антихолінергічні препарати, ІзіФрі® слід застосовувати з обережністю пацієнтам із закритокутовою глаукомою, гіперплазією передміхурової залози або обструкцією шийки сечового міхура (див. розділ «Побічні реакції»).

Інгаляційні препарати можуть спричиняти індукований інгаляцією бронхоспазм.

Препарат слід використовувати з обережністю таким пацієнтам: тим, хто нещодавно переніс інфаркт міокарда (<6 місяців); особам із будь-якою нестійкою або небезпечною для життя аритмією або аритмією, що вимагала втручання або зміни терапії у минулому році; госпіталізованим із серцевою недостатністю (NYHA класу III або IV) протягом останнього року. Ці пацієнти були виключені з клінічних випробувань. При таких станах антихолінергічний ефект може їм зашкодити.

Оскільки концентрація у плазмі крові тіотропію броміду зростає у пацієнтів із нирковою недостатністю від помірної до тяжкої (кліренс креатиніну ≤ 50 мл/хв), ІзіФрі® слід застосовувати, тільки якщо очікувана користь перевищує потенційний ризик. Дані щодо тривалого застосування ІзіФрі® пацієнтам із нирковою недостатністю відсутні (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти повинні уникати потрапляння порошку в очі. Це може призвести до преципітації або до погіршення закритокутової глаукоми, болю або дискомфорту в очах, тимчасової нечіткості зору, відчуття появи ореолу або кольорових плям перед очима у комбінації з почервонінням ока у вигляді гіперемії кон'юнктиви або рогівки.

При появі вказаних симптомів у будь-якій комбінації слід припинити використання тіотропію бромідом і, не гаючи часу, звернутися за спеціалізованою медичною допомогою.

Сухість у роті, яка спостерігається при антихолінергічній терапії, може у перспективі бути пов'язана з карієсом.

ІзіФрі® не слід використовувати більше одного разу на добу.

ІзіФрі® містить лактозу, якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дані щодо застосування тіотропію вагітним жінкам дуже обмежені. Доклінічні дослідження не виявили прямого або опосередкованого шкідливого впливу, асоційованого з репродуктивною токсичністю, при клінічно значущих дозах. Як запобіжний захід, слід уникати застосування ІзіФрі® у період вагітності.

Годування груддю. Невідомо, чи тіотропію бромід проникає у грудне молоко. Незважаючи на результати досліджень, проведених на гризунах, що показали проникнення тіотропію броміду у грудне молоко лише у малої кількості гризунів, застосування препарату у період годування груддю не рекомендовано.

Тіотропію бромід є сполукою тривалої дії. Рішення про те, чи продовжувати/припинити годування груддю або продовжувати/припинити застосування ІзіФрі®, слід приймати з урахуванням оцінки переваги грудного годування для дитини і користі від терапії для жінки.

Фертильність. Немає доступних клінічних даних щодо впливу тіотропію на фертильність. Результати доклінічного вивчення тіотропію не показали наявності будь-якого небажаного впливу на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження впливу на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами не проводили. Поява запаморочення, головного болю або нечіткості зору може вплинути на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб призначений лише для застосування інгаляційно.

Рекомендована доза ІзіФрі® - інгаляція вмісту однієї блістерної смужки 1 раз на добу за допомогою інгаляційного пристрою Елпенхалер®. Інгаляцію слід робити в один і той же час доби.

Рекомендовану дозу не слід перевищувати.

Блістерні смужки призначені тільки для інгаляцій, а не для перорального застосування. Блістерні смужки ІзіФрі® не можна ковтати.

Препарат слід застосовувати лише за допомогою інгаляційного пристрою Елпенхалер®. Пристрій Елпенхалер® слід зберігати в упаковці для захисту від вологи та виймати безпосередньо перед першим використанням.

Особливі групи

Пацієнтам літнього віку застосовувати ІзіФрі® лише у рекомендованому лікарем дозуванні.

Пацієнтам із нирковою недостатністю слід застосовувати ІзіФрі® згідно з рекомендованою лікарем дозою. Інформація про застосування ІзіФрі® пацієнтам із нирковою недостатністю від помірної до тяжкої (кліренс креатиніну ≤ 50 мл/хв) наведена в розділах «Особливості застосування» та «Фармакокінетика».

Пацієнтам із печінковою недостатністю можна застосовувати ІзіФрі® згідно з рекомендованою лікарем дозою (див. розділ «Фармакокінетика»).

Спосіб застосування

Для забезпечення належного застосування препарату необхідно проінформувати пацієнта, як використовувати інгалятор.

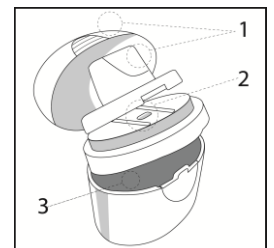
ІНСТРУКЦІЯ ЩОДО ВИКОРИСТАННЯ Елпенхалер®

Елпенхалер® - пристрій для прийому порошку для інгаляції в дозах.

Кожна доза зберігається у блістері спеціально розробленої блістерної смужки для розділення на індивідуальні дози.

Пристрій Елпенхалер® складається з 3 частин:

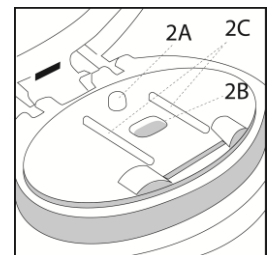
- Мундштук і його захисний ковпачок. (1).
- Поверхня (2), на якій поміщається блістерна смужка (опорна поверхня).
- Відсік для зберігання (3), в якому знаходиться блістерна смужка.



Три частини з'єднані одна з одною і можуть відкриватися окремо.

Опорна поверхня складається з:

- Точки кріплення (2А), до якої кріпиться блістерна смужка.
- Порожнини (2В), в яку поміщається блістерна смужка.
- Двох напрямних для смужок (2С), які надійно закріплюють блістерну смужку у правильному положенні на опорній поверхні.



Блістерна смужка складається з:

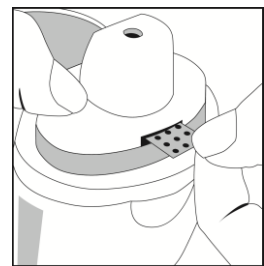
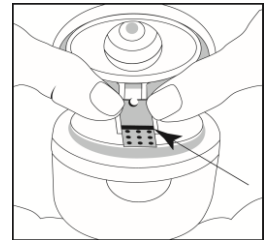
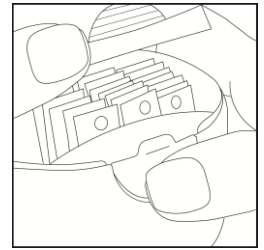
- Двох алюмінієвих листів (4).
- Блістера (5), що містить ліки.
- Отвору (6).



ВИКОРИСТАННЯ Елпенхалер®

А. Підготовка пристрою

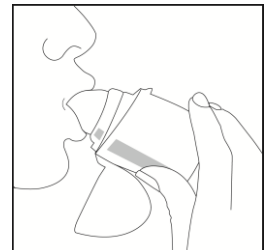
- Відкрити відсік для зберігання, натиснувши, як показано на малюнку, взяти смужку і знову закрити відсік для зберігання.
- Повністю розкрити мундштук, злегка натиснувши на смугасту ділянку.
- Розблокувати і відсунути мундштук назад, щоб відкрити опорну поверхню.
- Тримати блистерну смужку блискучою поверхнею вгору, щоб побачити синю лінію, як показано стрілкою на малюнку. Маркована поверхня смужки повинна бути спрямована вниз.
- Помістити отвір смужки на точку кріплення опорної поверхні. Здійснюючи легкий тиск, переконатися, що смужка надійно закріплена на точці кріплення.
- Блистер смужки поміщається у порожнину опорної поверхні, а напрямні закріплюють смужку у правильному положенні.
- Закрити мундштук, горизонтально відтягнути рельєфний виступ смужки, щоб його можна було від'єднати, і викинути.
- Тепер доза готова до інгаляції.



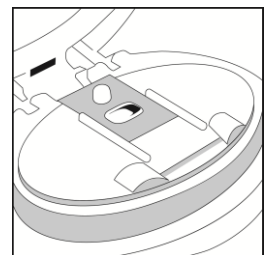
В. Інгаляція дози

Тримати пристрій подалі від рота. Повністю видихнути. Бути обережним, щоб не видихнути через мундштук пристрою. Піднести Елпенхалер® до рота і щільно обхопити губами мундштук.

- Повільно і глибоко вдихнути через рот (не через ніс), поки легені не наповняться.
- Затримати дихання приблизно на 5 секунд або стільки, на скільки це буде комфортно, і одночасно вийняти пристрій із рота.
- Видихнути і продовжувати нормально дихати.



- Відкрити мундштук.
- Буде помітно, що вдихнули весь порошок, і що блистер смужки порожній.
- Вилучити порожню смужку, викинути її та перейти до кроку С.



С. Очищення пристрою

Після кожного використання протирати мундштук і опорну поверхню сухою тканиною або сухою паперовою серветкою. Не використовувати воду для очищення пристрою. Закрити мундштук і його ковпачок.

Діти.

Немає досвіду відповідного застосування пацієнтам дитячого віку (до 18 років).

Передозування.

Високі дози ІзіФрі® можуть спричинити антихолінергічні симптоми.

Проте системні антихолінергічні побічні ефекти були відсутні у здорових добровольців після разової дози аж до 340 мкг тіотропію броміду.

Жодних значних побічних реакцій, крім сухості в роті, не спостерігалось після 7 днів прийому тіотропію броміду до 170 мкг у здорових добровольців.

У дослідженнях багаторазового дозування у пацієнтів із ХОЗЛ застосування максимальної добової дози 43 мкг тіотропію броміду протягом 4 тижнів не спричинило значних побічних реакцій.

Гостра інтоксикація при пероральному застосуванні капсул тіотропію малоімовірна через низьку пероральну біодоступність.

Побічні реакції.

Багато з перерахованих небажаних ефектів можна віднести до антихолінергічних властивостей ІзіФрі®.

Побічні реакції на препарат було визначено за даними, отриманими з клінічних випробувань і спонтанних повідомлень протягом післяреєстраційного періоду. База даних клінічних досліджень включає 9647 пацієнтів, які застосовували тіотропій у 28 плацебо контрольованих клінічних випробуваннях із періодом лікування від 4 тижнів до 4 років.

Частота виникнення побічних реакцій відповідно до MedDRA: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100, < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$); поодинокі ($\geq 1/10000, < 1/1000$); рідкісні ($< 1/10000$); невідомо (не можна визначити за наявними даними).

З боку обміну речовин: невідомо – зневоднення.

З боку центральної нервової системи: нечасто – запаморочення, головний біль, порушення смакових відчуттів; поодинокі – безсоння.

З боку органів зору: нечасто – нечіткість зору; поодинокі – глаукома, підвищення внутрішньоочного тиску.

З боку серцево-судинної системи: нечасто – фібриляція передсердь; поодинокі – суправентрикулярна тахікардія, тахікардія, відчуття серцебиття.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: нечасто – кашель, дисфонія, фарингіт; поодинокі – бронхоспазм, носові кровотечі, ларингіт, синусит.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – сухість у роті; нечасто – запор, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, кандидоз ротової порожнини і глотки; поодинокі – непрохідність кишечника, що включає паралітичну непрохідність кишечника; дисфагія, гінгівіт, глосит, стоматит, нудота; невідомо – карієс зубів.

З боку імунної системи, шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – висип; поодинокі – ангіоневротичний набряк, гіперчутливість (включаючи алергічні реакції негайного типу), свербіж, кропив'янка; невідомо – сухість шкіри, інфекції шкіри та утворення виразок, анафілактичні реакції.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: невідомо – набряк суглобів.

З боку сечовидільної системи: нечасто – затримка сечі, дизурія; поодинокі – інфекція сечовивідних шляхів.

Опис окремих побічних реакцій

У контрольованих клінічних дослідженнях зазвичай спостерігалася така антихолінергічна побічна реакція як сухість у роті, що відзначалася приблизно в 4 % пацієнтів.

У 28 клінічних випробуваннях сухість у роті призвела до припинення прийому препарату у 18 з 9647 пацієнтів (0,2 %).

Серед серйозних побічних ефектів глаукома, запор, непрохідність кишечника, що включає паралітичну непрохідність кишечника та затримку сечі.

Інші особливі групи пацієнтів

Кількість антихолінергічних ефектів може збільшитися з віком.

***Термін придатності.* 2 роки.**

Використати протягом 60 днів після першого відкриття алюмінієвого пакету при зберіганні за температури нижче 25 °С.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 мкг/доза, по 1 дозі в блістері; по 30 блістерів у інгаляційному пристрої Елпенхалер®; по 1 пристрою в пакеті; по 1 пакету в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Elpen Pharmaceutical Co. Inc., Greece

Елпен Фармасьютікал Ко., Інк., Греція

(виробництво, первинне та вторинне пакування, контроль якості, випуск серії лікарського засобу).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Marathonos Avenue 95, Pikermi, 190 09, Greece

Маратонос Авеню 95, Пікерміон, 190 09, Греція.

Заявник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження заявника. Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.

Дата останнього перегляду. 25.02.2023.