

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

5-Fluoruracil (5-FU) ist ein Pyrimidinanalagon, welches das Enzym Thymidylatsynthase (TS) kompetitiv hemmt, wodurch ein Thyminmangel entsteht und in der Folge die Synthese von Desoxyribonucleinsäure (DNA) gehemmt und eine Zytotoxizität herbeigeführt wird. In geringerem Maße hemmt es außerdem die Bildung von Ribonucleinsäure (RNA). Diese Wirkungen sind bei schnell wachsenden Zellen am ausgeprägtesten und können zum Zelltod führen.

Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) ist der geschwindigkeitslimitierende Schritt beim Katabolismus von 5-Fluoruracil und spielt eine Schlüsselrolle bei den Eliminationsmustern von 5-Fluoruracil (und verwandten Stoffen). Die Behandlung von Patienten mit DPD-Mangel mit Fluoruracil oder verwandten Stoffen kann daher zu schwerer und tödlicher Toxizität führen.

Obwohl DPD-Mangel ein bekanntes Risiko bei der Anwendung dieser Arzneimittel ist und genetische Tests auf DPD-Mangel im Zusammenhang mit Arzneimitteln empfohlen werden, die in onkologischen Indikationen angewendet werden, ist derzeit kein Vorab-Screening auf DPD-Mangel vor Beginn der Behandlung vorgeschrieben.

Im Jahr 2014 begründete und lancierte das französische nationale Krebsinstitut (Institut national du cancer, INCA) ein 3-jähriges klinisches Forschungsprogramm (PHRC) namens FUSAPE (2015 bis 2017), das von der französischen Gruppe für klinisch-onkologische Pharmakologie (Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique, GPCO-Unicancer) und dem französischen Netzwerk für Pharmakogenetik (French Réseau National de Pharmacogénétique Hospitalière, RNPGx) koordiniert wurde. Das Ziel von FUSAPE war es, kollegiale Empfehlungen auszuarbeiten, um eine gesicherte Verordnung von Fluoropyrimidinen auf Grundlage der Vorab-Erkennung eines DPD-Mangels zu ermöglichen.

Im Jahr 2018 leitete das INCA eine gründliche Überprüfung aller verfügbaren Daten im Zusammenhang mit Vorabtests zur Erkennung eines DPD-Mangels ein und veröffentlichte im Dezember 2018 eine detaillierte Empfehlung zu den am besten geeigneten Methoden zum Screening eines DPD-Mangels im Hinblick auf die derzeitige klinische Praxis in der Onkologie.

Auf der Grundlage dieser Empfehlungen war die französische Behörde für Arzneimittelsicherheit (Agence nationale de sécurité du médicament, ANSM) der Auffassung, dass die Produktinformation von systemischem Fluoruracil und seinen Prodrugs (Capecitabin und Tegafur) die aktuelle Datenlage zu den unterschiedlichen Screening-Tests zur Erkennung eines DPD-Mangels nicht widerspiegelt, und am 13. März 2019 leitete Frankreich eine Befassung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein, mit der Bitte an den PRAC, die Notwendigkeit zur Ergreifung von Maßnahmen auf EU-Ebene zur Erkennung von DPD-Mangel (insbesondere durch Genotypisierung und/oder Phänotypisierung) bei mit systemischem Fluoruracil und Fluoruracil-verwandten Stoffen (Capecitabin und Tegafur) behandelten Patienten zu prüfen und eine Empfehlung bezüglich der Frage auszusprechen, ob die relevanten Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

Da das Risiko einer systemischen Exposition gegenüber 5-Fluoruracil nach Verabreichung einer topischen Formulierung oder nach Metabolisierung von Flucytosin nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte, vereinbarte der PRAC im Rahmen seiner Plenarsitzung im März 2019, den Umfang des Befassungsverfahrens auszuweiten, um diese Arzneimittel in die Überprüfung einzubeziehen.

Der PRAC verabschiedete am 12. März 2020 eine Empfehlung, die anschließend vom CHMP gemäß Artikel 107 Buchstabe k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Parenteral verabreichtes 5-Fluoruracil und verwandte Stoffe wie Capecitabin und Tegafur sind systemische Fluoropyrimidine, die verbreitet im Bereich der Onkologie als Grundpfeiler eines Großteils der aktuellen Chemotherapieschemata für ein breites Spektrum von Krebserkrankungen angewendet werden.

5-Fluoruracil ist auch als topische Formulierungen zur Behandlung von geringfügig tastbarer und/oder mäßig dicker hyperkeratotischer aktinischer Keratose (Grad I/II) bei immunkompetenten erwachsenen Patienten sowie zur Behandlung von Warzen (5-Fluoruracil, 0,5%ige Lösung) bzw. zur Behandlung von oberflächlichen prämalignen und malignen Hautläsionen, Keratosen einschließlich seniler, aktinischer und arsenischer Formen, Keratokanthomen, Morbus Bowen und oberflächlichen Basalzellkarzinomen (5-FU, 5%ige Creme) erhältlich.

Flucytosin (5-FC), ein weiteres Prodrug von 5-Fluoruracil, ist konkret angezeigt für schwere systemische Pilzinfektionen mit empfindlichen Erregern.

DPD ist das wichtigste metabolisierende Enzym von 5-Fluoruracil (80 % bis 85 % der durch Abbau bewirkten Clearance). Seine Aktivität unterliegt großen Schwankungen, was für die Ausprägung des Enzymmangels einen Bereich von partiellem bis hin zu vollständigem Verlust der Enzymaktivität zur Folge hat. DPD-Mangel steht teilweise im Zusammenhang mit genetischen Polymorphismen im DPD-Gen, kann aber auch auf andere Ursachen zurückzuführen sein. Die Prävalenz von partiellem und vollständigem DPD-Mangel in der Gesamtbevölkerung variiert zwischen den Datenquellen und wurde auf ca. 3 %-9 % bzw. 0,01 %-0,3 % geschätzt.

Die Behandlung von Patienten mit DPD-Mangel mit 5-Fluoruracil oder verwandten Stoffen kann zu schweren und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wie schwerer Diarröh, Stomatitis, Neutropenie und Neurotoxizität führen. Die mit Fluoropyrimidinen einhergehende Toxizität bei Patienten mit DPD-Mangel scheint mit der DPD-Aktivität zu korrelieren, wobei die stärksten, häufig lebensbedrohlichen oder sogar tödlichen Toxizitäten bei Patienten mit vollständigem DPD-Mangel auftreten. Der PRAC ist daher der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von parenteral verabreichtem 5-Fluoruracil und der verwandten Stoffe Capecitabin, Tegafur und Flucytosin bei Patienten mit vollständigem DPD-Mangel nicht positiv ist und diese Arzneimittel somit bei Patienten mit bekanntem vollständigem DPD-Mangel kontraindiziert sein sollten.

Die klinische Situation bei partiellem Verlust der DPD-Aktivität ist weniger eindeutig. Partieller DPD-Mangel geht ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für schwere Toxizitäten einher, aber mangels geeigneter alternativer Behandlungen dürfen Patienten mit Vorsicht behandelt werden. Es kann eine Reduzierung der Dosis in Erwägung gezogen werden.

Um Methoden zur Identifizierung von Patienten mit partiellen oder vollständigem DPD-Mangel vor der Behandlung und zur Minderung des Risikos schwerer oder lebensbedrohlicher Toxizitäten zu beurteilen, hat der PRAC Daten, die während der Befassung von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen der betroffenen Arzneimittel in Bezug auf das Toxizitätsrisiko im Zusammenhang mit einem Dihydropyrimidin-Dehydrogenase(DPD)-Mangel und in Bezug auf die verschiedenen derzeit verfügbaren Screening-Verfahren zur Identifizierung von Patienten mit DPD-Mangel eingereicht wurden, sowie eine Analyse von EudraVigilance-Daten durch die EMA und Interventionen von Dritten berücksichtigt. Der PRAC berücksichtigte außerdem das Ergebnis einer Konsultation mit der wissenschaftlichen Beratergruppe für Onkologie und der Arbeitsgruppe Pharmakogenomik der EMA.

Die Identifizierung von Patienten mit vollständigem und partiellem DPD-Mangel kann eine Entscheidungshilfe bezüglich der Frage bieten, welche Personen aufgrund ihres erhöhten Risikos schwerer oder lebensbedrohlicher Toxizitäten nicht mit Fluoropyrimidinen behandelt werden sollten und welche Personen mit einer reduzierten Dosis behandelt werden sollten. Genotypisierung und

Phänotypisierung gelten zwar bisher als die besten verfügbaren Methoden zur Identifizierung von Patienten mit DPD-Mangel, jedoch sind beide Methoden mit gewissen Einschränkungen verbunden.

Bei der Genotypisierung können nur DPD-Mängel identifiziert werden, die mit den getesteten DPYD-Varianten assoziiert sind, während anscheinend auch andere seltene oder unbekannte DPYD-Varianten oder gar nicht-genetische Faktoren an einer verminderteren DPD-Aktivität beteiligt sein können. Darüber hinaus besteht nur eine moderate Korrelation zwischen DPYD-Genotyp und DPD-Aktivität. Es wurde gezeigt, dass eine Reihe von Patienten mit heterozygotem DPYD-Genotyp eine normale DPD-Aktivität aufweisen und somit falsch positiv diagnostiziert werden könnten. Unter den verfügbaren Methoden zum DPD-Screening ist die Genotypisierung jedoch das am einfachsten durchzuführende, belastbarste und am besten umgesetzte Verfahren.

Bei der DPD-Phänotypisierung können diese Herausforderungen überwunden werden, indem das endogene DPD-Substrat Uracil (U) direkt gemessen wird. Es bestehen jedoch Unsicherheiten bezüglich der Uracil-Schwellenwerte, die einen vollständigen und partiellen DPD-Mangel definieren, da diese nicht prospektiv validiert wurden. Darüber hinaus fehlen belastbare Daten sowohl zur Sicherheit als auch zur Wirksamkeit einer adaptiven Dosierung nach Erhalt eines Testergebnisses der DPD-Phänotypisierung.

Mangels Daten zum Vergleich beider Methoden schlug der PRAC vor, beide Methoden als mögliche Ansätze zur Identifizierung von Patienten mit DPD-Mangel in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen.

Durch einen Test auf seltene Mutationen des DPYD-Gens vor der Behandlung können Patienten mit DPD-Mangel identifiziert werden.

Die vier DPYD-Varianten c.1905+1G>A [auch bekannt als DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T und c.1236G>A/HapB3 können zu einem vollständigen Mangel oder einer Reduzierung der DPD-Enzymaktivität führen. Andere seltene Varianten können ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für schwere oder lebensbedrohliche Toxizitäten assoziiert sein. Patienten mit bestimmten heterozygoten DPYD-Varianten (einschließlich der Varianten c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T und c.1236G>A/HapB3) haben ein erhöhtes Risiko für schwere Toxizitäten, wenn sie mit Fluoropyrimidinen behandelt werden. Bestimmte homozygote und gemischt-heterozygote Mutationen am DPYD-Genlokus (z. B. Kombinationen der vier Varianten mit mindestens einem c.1905+1G>A- oder c.1679T>G-Allel) verursachen bekanntermaßen ein vollständiges oder fast vollständiges Fehlen der Aktivität des DPD-Enzyms.

Die Häufigkeit des heterozygoten Genotyps c.1905+1G>A im DPYD-Gen von kauasischen Patienten liegt bei ungefähr 1 %, bei 1,1 % für die Variante c.2846A>T, bei 2,6 %-6,3 % für die Variante c.1236G>A/HapB3 und bei 0,07% bis 0,1% für die Variante c.1679T>G. Es liegen nur wenige Daten zur Häufigkeit der vier DPYD-Varianten in anderen, nicht kauasischen Bevölkerungsgruppen vor. Aktuell gelten die vier DPYD-Varianten (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T und c.1236G>A/HapB3) bei Bevölkerungsgruppen afrikanischer/afroamerikanischer oder asiatischer Abstammung als quasi nicht existent.

Unter den verschiedenen bisher untersuchten Methoden zur Phänotypisierung wurde die Messung der Uracilkonzentrationen im Blut als die klinisch nützlichste identifiziert. Zur phänotypischen Charakterisierung des DPD-Mangels wird die Messung der prätherapeutischen Konzentrationen des endogenen DPD-Substrats Uracil (U) im Blut empfohlen. Erhöhte Uracilkonzentrationen vor der Behandlung sind mit einem erhöhten Toxizitätsrisiko assoziiert. Trotz Unsicherheiten bezüglich der Uracil-Schwellenwerte, die einen vollständigen bzw. partiellen DPD-Mangel definieren, sollte eine Uracilkonzentration im Blut von ≥ 16 ng/ml und < 150 ng/ml als Hinweis auf einen partiellen DPD-Mangel betrachtet und mit einem erhöhten Risiko für eine Fluoropyrimidin-Toxizität assoziiert werden. Eine Uracilkonzentration im Blut von ≥ 150 ng/ml sollte als Hinweis auf einen vollständigen DPD-

Mangel betrachtet und mit einem erhöhten Risiko für eine lebensbedrohliche oder tödliche Fluoropyrimidin-Toxizität assoziiert werden. Um die Schwellenwerte für DPD-Mangel und die damit verbundene optimale Dosisanpassung besser zu charakterisieren, sind weitere Forschungsanstrengungen notwendig.

Zusätzlich zur vorbeugenden DPD-Testung ist die Medikamentenspiegelbestimmung (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) der 5-Fluoruracil-Konzentrationen im Blut eine empfohlene Strategie zur Optimierung der 5-Fluoruracil-Dosierung. Für mit i.v. 5-Fluoruracil behandelte Patienten kann die TDM daher eine wertvolle Methode zur Ergänzung der Methoden zur Vorab-Erkennung eines DPD-Mangels wie Phänotypisierung oder Genotypisierung sein und dazu beitragen, die begrenzten Kenntnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit einer reduzierten Dosis zu erweitern. Durch die Kombination der Vorab-Phänotypisierung oder -Genotypisierung mit der TDM kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer 5-Fluoruracil-basierten Therapie verbessert werden. Daher sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von i.v. 5-Fluoruracil enthaltenden Arzneimitteln Informationen zur TDM enthalten. Die TDM wird für mit Capecitabin behandelte Patienten nicht als nützlich angesehen, da die systemische Exposition gegenüber Capecitabin und Capecitabin-Metaboliten im Plasma anscheinend ein schlechter Indikator für die Sicherheit und Wirksamkeit ist.

Die neuen Empfehlungen für die DPD-Testung vor der Behandlung qualifizieren sich als wichtige Änderung der aktuellen Praxis in Bezug auf die Arzneimittel und sollten mittels Rote-Hand-Brief gegenüber den relevanten Angehörigen der Gesundheitsberufe kommuniziert werden.

Die optimale Behandlung von Patienten mit partiellem DPD-Mangel sowie die beste Testmethode zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Toxizitäten sind weiterhin unklar und sollten eingehender untersucht werden. In den verschiedenen EU-Mitgliedstaaten sind Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie andere relevante Interessenvertreter, einschließlich der akademischen Fachwelt, angehalten, weitere Forschung zur Schließung aktueller Wissenslücken und Ausräumung aktueller Unsicherheiten zu betreiben, einschließlich unter anderem zur optimalen Testmethode zur Identifizierung von Patienten mit einem Risiko für eine schwere DPD-assozierte Toxizität, zur optimalen Dosis für positiv auf partiellen DPD-Mangel getestete Patienten, zum klinischen Ergebnis hinsichtlich der Wirksamkeit (Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben) und der Sicherheit (Häufigkeit einer Toxizität \geq Grad 3) bei Patienten mit partiellem DPD-Mangel, zur Belastbarkeit der vorgeschlagenen oberen ($> 150 \text{ ng/ml}$) und unteren ($\leq 16 \text{ ng/ml}$) Schwellenwerte für Uracilämie zur Unterscheidung von Patienten mit normaler DPD-Aktivität, partiellem DPD-Mangel und vollständigem DPD-Mangel und zur Umsetzung der Empfehlung, Patienten auf DPD-Mangel zu screenen und eine TDM durchzuführen.

Anders als bei einer Exposition gegenüber Fluoropyrimidin im Rahmen der Behandlung von Krebserkrankungen ist die systemische Verfügbarkeit von 5-Fluoruracil in der Regel nach topischer Anwendung sehr niedrig. Bei den Patienten, die mit der 5%igen Fluoruracil-Formulierung behandelt werden und die messbare 5-Fluoruracil-Plasmakonzentrationen sowie ausreichend Datenpunkte für die Berechnung pharmakokinetischer Parameter aufwiesen, lag die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) bei $14,057 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ bis $37,518 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, was 100- bis 1000-mal niedriger ist als die empfohlene AUC für eine Fluoropyrimidine-basierte Therapie bei Krebserkrankungen. Daher ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis topischer 5-Fluoruracil-Formulierungen in allen zugelassenen Indikationen weiterhin unverändert, und die DPD-Testung vor der Behandlung ist bei Patienten, die mit topischem 5-Fluoruracil behandelt werden, nicht erforderlich. Der PRAC war jedoch der Auffassung, dass in der Produktinformation dieser Arzneimittel Informationen zur Verfügung gestellt werden sollten, die auf das niedrige Risiko für Patienten mit DPD-Mangel sowie auf das potenziell höhere Risiko im Falle einer systemischen Exposition hinweisen.

Fluoruracil ist ein Metabolit von Flucytosin. DPD ist ein Schlüsselenzym, das an der Verstoffwechselung und Elimination von Fluoruracil beteiligt ist, und obwohl nur eine geringe Menge an Flucytosin zu Fluoruracil metabolisiert wird, kann das Risiko für Fluoruracil-induzierte schwere Toxizitäten aufgrund eines DPD-Mangels nicht vollständig ausgeschlossen werden. Auf dieser Grundlage war der PRAC der Auffassung, dass Flucytosin bei Patienten mit bekanntem vollständigem DPD-Mangel nicht angewendet werden sollte. Darüber hinaus kann eine Ermittlung der DPD-Aktivität in Erwägung gezogen werden, wenn eine Arzneimitteltoxizität bestätigt oder vermutet wird. Im Falle einer vermuteten Arzneimitteltoxizität sollte ein Behandlungsabbruch in Erwägung gezogen werden. Der PRAC empfahl, diese Informationen mittels Rote-Hand-Brief gegenüber den relevanten Angehörigen der Gesundheitsberufe zu kommunizieren. Da Pilzinfektionen schnell behandelt werden sollten, ist ein Aufschieben des Behandlungsbeginns mit Flucytosin nicht angemessen; aus diesem Grund ist eine DPD-Testung vor der Behandlung nicht erforderlich.

Gründe für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für 5-Fluoruracil und verwandte Stoffe enthaltende Arzneimittel.
- Der PRAC prüfte die Gesamtheit der Daten, die im Rahmen dieser Überprüfung in Bezug auf das Risiko einer Toxizität im Zusammenhang mit einem Dihydropyrimidin-Dehydrogenase(DPD)-Mangel sowie in Bezug auf die verschiedenen aktuell verfügbaren Screening-Methoden zur Identifizierung von Patienten mit DPD-Mangel eingereicht wurden. Diese Daten umfassten die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich eingereichten Antworten, eine Analyse von EudraVigilance-Daten durch die EMA, Interventionen Dritter sowie das Ergebnis einer Konsultation mit der wissenschaftlichen Beratergruppe für Onkologie und der Arbeitsgruppe Pharmakogenomik der EMA.
- Der PRAC hat den aktuellen Kenntnisstand, dass die Anwendung von 5-Fluoruracil zur systemischen Anwendung und verwandten Stoffen bei Patienten mit DPD-Mangel mit einem erhöhten Risiko für Toxizität assoziiert ist, bestätigt.
- Der PRAC gelangte daher zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von i.v. 5-Fluoruracil und der verwandten Stoffe Capecitabin, Tegafur und Flucytosin bei Patienten mit vollständigem DPD-Mangel negativ ist, und bestätigte, dass diese Arzneimittel bei Patienten mit bekanntem vollständigem DPD-Mangel kontraindiziert sein sollten. Der PRAC schlussfolgerte außerdem, dass Patienten mit partiellem DPD-Mangel mit einer angepassten Anfangsdosis behandelt werden sollten.
- Um das Risiko einer erhöhten Toxizität zu mindern, empfahl der PRAC, vor Einleitung der Behandlung eine Testung auf DPD-Mangel durchzuführen. Der PRAC erachtete die Genotypisierung und Phänotypisierung durch Beurteilung von Tests der Uracilkonzentrationen im Blut als die aktuell geeigneten Methoden zur Identifizierung von Patienten mit DPD-Mangel. Obwohl beide Methoden mit Einschränkungen einhergehen, einigte sich der PRAC darauf, dass die Produktinformation von i.v. 5-Fluoruracil, Capecitabin und Tegafur enthaltenden Arzneimitteln Informationen zu diesen zwei Testmethoden zusammen mit der Anweisung zur Berücksichtigung geltender klinischer Richtlinien enthalten sollte.
- Für Patienten, die eine Behandlung mit Flucytosin benötigen, war der PRAC der Auffassung, dass die DPD-Testung vor der Behandlung mit der Notwendigkeit einer unverzüglichen

Behandlung für systemische (Hefe-)Pilzinfektionen nicht vereinbar wäre und stimmte daher zu, dass die Testung auf DPD-Mangel vor der Behandlung nicht erforderlich ist.

- Unter Berücksichtigung der niedrigen systemischen Verfügbarkeit von 5-Fluoruracil nach topischer Anwendung gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis topischer 5-Fluoruracil-Formulierungen in allen zugelassenen Indikationen weiterhin unverändert ist, aber dass Informationen zum Risiko für Toxizität bei Patienten mit DPD-Mangel im Falle einer systemischen Exposition in die Produktinformation aufzunehmen sind.
- Der PRAC einigte sich außerdem auf Rote-Hand-Briefe sowie auf einen Zeitplan für deren Verbreitung.

Angesichts der vorstehenden Ausführungen gelangt der Ausschuss zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis 5-Fluoruracil und die verwandten Stoffe Capecitabin, Tegafur und Flucytosin enthaltenden Arzneimitteln vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation weiterhin positiv ist.

Der Ausschuss empfiehlt daher, die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von 5-Fluoruracil oder die verwandten Stoffe Capecitabin, Flucytosin und Tegafur enthaltenden Arzneimitteln zu ändern.

Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.