

МОНИТОРИНГ НА ПРОДУКТИТЕ
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-2431</u> , <u>05-08-08</u>
Одобрено: <u>19/17.06.08</u>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АТАРАКС 25 mg филмирани таблетки
ATARAX 25 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка АТАРАКС 25 mg съдържа 25 mg хидроксизинов хидрохлорид (*hydroxyzine hydrochloride*).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

АТАРАКС 25 mg филмирани таблетки са бели, продълговати, филмирани таблетки с делителна черта.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

АТАРАКС е показан за:

- Симптоматично лечение на тревожност при възрастни;
- Симптоматично лечение на пруритус;
- Премедикация в хирургията.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

- Симптоматично лечение на тревожност:
50 mg дневно разделени на три приема, съответно от 12,5 –12,5 –25 mg;
при по-тежки случай може да се приложат до 300 mg дневно.
- Симптоматично лечение на пруритус:
Започва се с начална доза от 25 mg преди сън и ако е необходимо може да се продължи с дози до 25 mg 3 до 4 пъти дневно.
- Премедикация преди хирургични интервенции:
50 до 200 mg дневно, приложени наведнъж или разделени на 2 приема: при еднократно приложение 1 час преди операцията, като може да се назначат и под формата на еднократен прием вечерта преди анестезията.

Максималната единична доза при възрастни не трябва да надвишава 200 mg, докато дневната доза не трябва да е по-висока от 300 mg.

Деца (от 12 месечна възраст)

- Симптоматично лечение на пруритус:
Над 6 години: 1 mg/kg дневно до 2 mg/kg дневно, приети под формата на отделни приеми;



- Премедикация преди хирургични интервенции:
Единична доза от 1 mg/kg 1 час преди хирургичната интервенция или 1 mg/kg вечерта, преди анестезията.

Определяне на дозата

Дозата трябва да бъде определена индивидуално в рамките на препоръчаната доза и в зависимост от отговора на пациента към лечението.

При пациенти в напреднала възраст се започва лечение с половината от препоръчаната доза, поради удълженото действие на продукта.

При пациенти с чернодробна дисфункция се препоръчва намаляване на дозата с 33%.

Дозата трябва да бъде намалена и при пациенти с умерено до тежко увреждане на бъбречната функция, поради пониженото отделяне на метаболита цетиризин.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към някоя от съставките на АТАРАКС, към цетиризин, други пиперазинови производни, аминофилин или етилендиамин.
- Пациенти, страдащи от порфирия.
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

АТАРАКС таблетки съдържат лактоза. Пациентите с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

АТАРАКС трябва да се прилага с внимание при пациенти с повишен потенциален риск от конвулсии.

Малките деца са по-склонни към поява на нежелани лекарствени реакции, свързани с централната нервна система (вж. точка 4.8). При деца конвулсии се наблюдават по-често в сравнение с възрастните.

Поради потенциалния си антихолинергичен ефект, АТАРАКС трябва да се прилага внимателно при пациенти с глаукома, обструкция на пикочния мехур, понижен стомашно-чревен мотилитет, миастения гравис или деменция.

Необходимо е коригиране на дозата, в случай на едновременно приложение на АТАРАКС с други лекарства, потискащи централната нервна система или лекарства, притежаващи антихолинергични свойства (вж. точка 4.5).

Трябва да се избягва едновременната употребата на алкохол и АТАРАКС (вж. точка 4.5).

Необходимо е повишено внимание при пациенти с известна склонност към сърдечна аритмия или такива, лекувани едновременно с аритмогенни лекарства.

При пациенти в напреднала възраст, се препоръчва започване на лечението с половината от обикновено приетата доза, поради удълженото действие на продукта. Дозата на АТАРАКС трябва да бъде намалена и при пациенти с нарушена чернодробна функция или такива с умерено до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Лечението с АТАРАКС трябва да бъде прекъснато 5 дни преди тестването за алергия или метахолинова бронхиална проба, с цел избягване въздействието върху резултатите.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Потенциращият ефект на АТАРАКС трябва да се има предвид, при едновременното му приложение с подтискащи ЦНС лекарства или такива с антихолинергични свойства, като дозата трябва да се определи индивидуално.

Алкохолът също потенцира ефектите на АТАРАКС.

АТАРАКС антагонизира действието на бетахистин и антихолинестеразните лекарства.

Лечението с АТАРАКС трябва да бъде прекъснато 5 дни преди тестването за алергия или метахолинова бронхиална проба, с цел избягване въздействието върху резултатите.

Трябва да се избягва и едновременното прилагане на АТАРАКС с MAO инхибитори.

АТАРАКС противодейства на пресорния ефект на адреналина.

Хидроксизин антагонизира антиконвулсивното действие на фенитоина, при пълхове.

Циметидин 600 mg, два пъти дневно намалява серумните концентрации на хидроксизин с 36% и повишава пиковите концентрации на метаболита цетиризин с 20 %.

АТАРАКС е инхибитор на цитохром P₄₅₀ 2D6 (K_i: 3.9 μM ; 1.7 μg/ml) и във високи дози може да доведе до лекарствени взаимодействия със субстратите на CYP2D6.

АТАРАКС няма инхибиращ ефект при 100 μM на изоформите 1A1 и 1A6 на UDP-глюкуронил трансфераза в чернодробните микрозомни частици на човека. Той инхибира цитохром P₄₅₀ 2C9/C10, 2C19 и 3A4 изоформите при концентрации (IC₅₀ : 19 до 140 μM ; 7 до 52 μg/ml) над пиковите плазмени концентрации. Ето защо, АТАРАКС не нарушава метаболизма на лекарствата, субстрати на тези ензими.

Метаболитът цетиризин няма инхибиращ ефект при 100 μM върху чернодробните човешки цитохром P₄₅₀ (1A2, 2A6, 2C9/C10, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4) и изоформите на UDP-UDP-глюкуронил трансфераза.

Тъй като хидроксизин се метаболизира от алкохол дехидрогеназа и CYP 3A4/5, нарастването на кръвните концентрации на хидроксизин може да се очаква когато хидроксизин се приема заедно с други лекарства, за които е известно, че са потенциални инхибитори на тези ензими. Въпреки това, когато само един път на метаболизиране се инхибира, другият път на метаболизиране може отчасти да го компенсира.

4.6 Бременност и кърмене

Изследванията при животни показват репродуктивна токсичност.

Хидроксизин преминава плацентата и води до концентрации у плода, по-високи от тези в майката. До момента няма други релевантни епидемиологични данни за прилагането на АТАРАКС по време на бременност. При новородени, чиито майки са приемали АТАРАКС през последните етапи на бременността и/или по време на раждането, са наблюдавани следните нежелани реакции (веднага или няколко часа след раждането): хипотония, смущения в движението, включително екстрапирамидни нарушения, клонични гърчове, подтискане на ЦНС, неонатални хипоксични състояния или задържане на урина.

АТАРАКС не трябва да се използва по време на бременност.

АТАРАКС е противопоказан в случай на кърмене. Ако е необходимо лечение с АТАРАКС, то кърменето трябва да бъде спряно.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

АТАРАКС може да наруши способността за действие и концентрацията. Пациентите трябва да бъдат предупредени за тази възможност и да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини.



Едновременната употреба на АТАРАКС и алкохол или други седативни лекарства, трябва да се избягва, поради засилване на тези ефекти.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са свързани главно с подтискането на ЦНС или нейното парадоксално стимулиране, антихолинергичната активност или с реакциите на свръхчувствителност.

Клинични проучвания

Хидроксизин перорално приложение:

Таблицата по-долу включва нежеланите лекарствени реакции докладвани в плацебо-контролирани клинични проучвания с честота поне 1% за хидроксизин и включва 735 пациента с приложен хидроксизин до 50mg на ден и 630 пациента на плацебо.

Нежелано събитие	% НС при хидроксизин	% НС при плацебо
Сънливост	13,74	2,70
Главоболие	1,63	1,90
Умора	1,36	0,63
Сухота в устата	1,22	0,63

Пост-маркетингов опит

Таблицата по-долу изброява органната система и честотата на нежеланите лекарствени реакции след маркирането им.

Честотата е определена както следва: много чести (>1/10); чести (>1/100 до <1/10); нечести (>1/1 000 до <1/100); редки (>1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000), не определими (не могат да се определят от наличните данни).

Според класификацията на MedDRA са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции:

Сърдечни нарушения:

Редки: тахикардия

Нарушения на очите:

Редки: смущения в акомодацията, замъглено виждане

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: сухота в устата

Нечести: гадене

Редки: запек, повръщане

Общи нарушения и ефекти не мястото на приложение:

Чести: умора

Нечести: неразположение, пирексия

Нарушения на имунната система:

Чести: свръхчувствителност

Много редки: анафилактичен шок



Изследвания:

Редки: абнормни резултати при изследвания на функцията на черния дроб

Нарушения на нервната система:

Много чести: сънливост

Чести: главоболие, седация

Нечести: замаяност, безсъние, тремор

Редки: гърчове, дискинезия

Психични нарушения:

Нечести: ажитираност, объркване

Редки: дезориентация, халюцинации

Нарушения бъбреците и пикочните пътища:

Редки: задържане на урина

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Много редки: бронхоспазъм

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Редки: пруритус, еритематозен обрив, макулопапулозен обрив, уртикария, дерматит

Много редки: ангионевротичен оток, повишено изпотяване, фиксиран лекарствен обрив

Съдови нарушения:

Редки: хипотония

4.9 Предозиране

Симптомите, наблюдавани след значително предозиране са свързани главно с прекомерния антихолинергичен ефект, подтискането или парадоксалното стимулиране на ЦНС. Те включват гадене, повръщане, тахикардия, пирексия, сънливост, нарушени рефлексии на зеницата, тремор, объркваност и халюцинации. Те могат да бъдат последвани от нарушения в съзнанието, подтискане на дишането, конвулсии, хипотония или сърдечна аритмия. Може да последва кома и кардиореспираторен колапс.

Необходим е строг контрол върху дихателните пътища, дишането и циркулаторния статус, продължителен ЕКГ запис, както и осигуряване на необходимия кислород. Необходимо е проследяване и на сърдечната функция и кръвното налягане за период 24 часа след преминаване на симптомите на предозиране. Пациентите с променено психично състояние трябва да бъдат изследвани за евентуално едновременно използване на други лекарства или алкохол и при необходимост да получат кислород, налоксон, глюкоза и тиамин.

При необходимост от вазопресия се прилага норепинефрин или метараминол, като не трябва да се използва епинефрин.

Сироп от іресас (южноамериканско растение, от което се прави разслабително лекарство) не трябва да се прилага при симптоматични пациенти или при такива, при които биха могли да настъпят бързо объркване, кома или конвулсии, поради възможност това да доведе до аспирационни пневмонити. При клинично значимо предозиране се прави стомашна промивка с предшестваща ендотрахеална интубация. Може да се приложи и активен въглен, но данните за неговата ефективност в този случай са оскъдни.

Поставя се под съмнение ползата от провеждането на хемодиализа или хемоперфузия.



Няма специфичен антидот.

Литературните данни показват, че при наличие на тежки, живото-застрашаващи, трудно повлияващи се от други лекарства антихолинергични ефекти, прилагането на физиостигмин може да бъде от полза. Физиостигмин не трябва да се прилага само с цел поддържане на пациента буден. При едновременното приемане на циклични антидепресанти, използването на физиостигмин може да ускори появата на гърчове и неподатливо спиране на сърцето. Физиостигмин трябва да се избягва и при пациенти с нарушена сърдечна проводимост.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

АТАРАКС е психолептик с анксиолитично действие. АТС код: N05B B01.

Лекарственото вещество хидроксизин хидрохлорид е производно на дифенилметана и се различава в химично отношение от фенотиазините, резерпина, мепробамата или бензодиазепините.

Механизъм на действие

Хидроксизин хидрохлорид не е кортикален депресант, а действието му се проявява чрез подтискане активността на съответните основни (ключови) субкортикални области на централната нервна система.

Фармакодинамични ефекти

Антихистаминовия ефект и бронходилататорната активност са демонстрирани експериментално и са клинично потвърдени. Антиеметичния ефект е установен, както с апоморфиновия, така и с верилоидният тест. Фармакологичните и клинични проучвания показват, че в терапевтични дози хидроксизин не повишава стомашната секреция или киселинност, като в повечето случаи проявява слаба антисекреторна активност. При възрастни здрави доброволци и деца и наблюдавано намаляване на кръга и зачервяването след интрадермално инжектиране на хистамин или антигени. Хидроксизин е демонстрирал своята ефективност и при облекчаване на пруритус при различни форми на уртикария, екзема и дерматити.

При нарушена чернодробна функция, антихистаминовия ефект може да бъде удължен до 96 часа след прилагане на единична доза.

ЕЕГ записите при здрави доброволци показват неговия аксиолитично-седативен профил. Аксиолитичният ефект е бил потвърден при пациенти чрез прилагане на различни класически психометрични тестове. Полисомнографските записи при тревожни и инсомнични пациенти доказват увеличаване на общото време на съня, намаляване на общото време на нощната будност и намаляване на сънната латентност както след единични, така и след повтарящи се дневни дози от 50 mg. Намаляване на мускулното напрежение е наблюдавано при тревожни пациенти при дневна доза от 3 x 50 mg. Не са наблюдавани смущения в паметта. Не са наблюдавани и симптоми на привикване след 4-седмично лечение при тревожни пациенти.

Начало на действие

Антихистаминовия ефект настъпва приблизително 1 час след прилагане на пероралните форми. Седативният ефект при сиропа настъпва след 5-10 минути, а при таблетките съответно 30-45 минути.

Хидроксизин има също спазмолитично и симпатолитично действие. Той притежава нисък афинитет към мускариновите рецептори. Хидроксизин проявява слабо аналгетично действие.



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Хидроксизин се абсорбира бързо през стомашно-чревния тракт. Пиково плазмено ниво (C_{max}) се достига около 2 часа след перорално приложение. След единични перорални дози от 25 mg и 50 mg при възрастни, C_{max} концентрациите са съответно 30 ng/ml и 70 ng/ml. Скоростта и степента на абсорбция на хидроксизин са сходни при таблетките или сиропа. След многократно приложение, веднъж дневно, концентрациите му нарастват с 30%. Бионаличността на хидроксизин при перорално приложение е около 80% спрямо интрамускулното (IM) приложение. След прилагане на единична доза от 50 mg IM, пиковите плазмени концентрации са обикновено 65 ng/ml.

Разпределение

Хидроксизин се разпределя в целия организъм, но по-високи концентрации се наблюдават в тъканите, в сравнение с плазмата. Обема на разпределение при възрастни е от 7 до 16 l/kg. След перорално приложение хидроксизин преминава в кожата, като концентрациите му там са по-високи от плазмените, както след еднократно, така и след многократно приложение. Хидроксизин преминава кръвно-мозъчната и плацентарна бариера, което води до по-високи концентрации у плода, в сравнение с тези при майката.

Метаболизъм

Хидроксизин се метаболизира екстензивно. Образуването на основния метаболит – цетиризин, карбоксилен метаболит (45% от пероралната доза) се осъществява от алкохол дехидрогеназата. Този метаболит притежава значителни периферни H_1 -антагонистични свойства. Други идентифицирани метаболити са O-деалкилиран метаболит с плазмено време на полуживот 59 часа. Пътят на метаболизъм се ензимна хидролиза на ацетамидната група. В образуването на първичния метаболит се медира от CYP3D4/5.

Елиминиране

Времето на полуживот при възрастни е около 14 часа (от 7 до 20 часа). Привидният общ телесен клирънс, определен при проучванията е 13 ml/min/kg. Само 0,8% от приетата доза се отделя чрез урината в непроменен вид. Основният метаболит, цетиризин се отделя главно в непроменен вид с урината (25% и 16% съответно от пероралната и IM доза хидроксизин).

Специални групи:

Пациенти в напреднала възраст

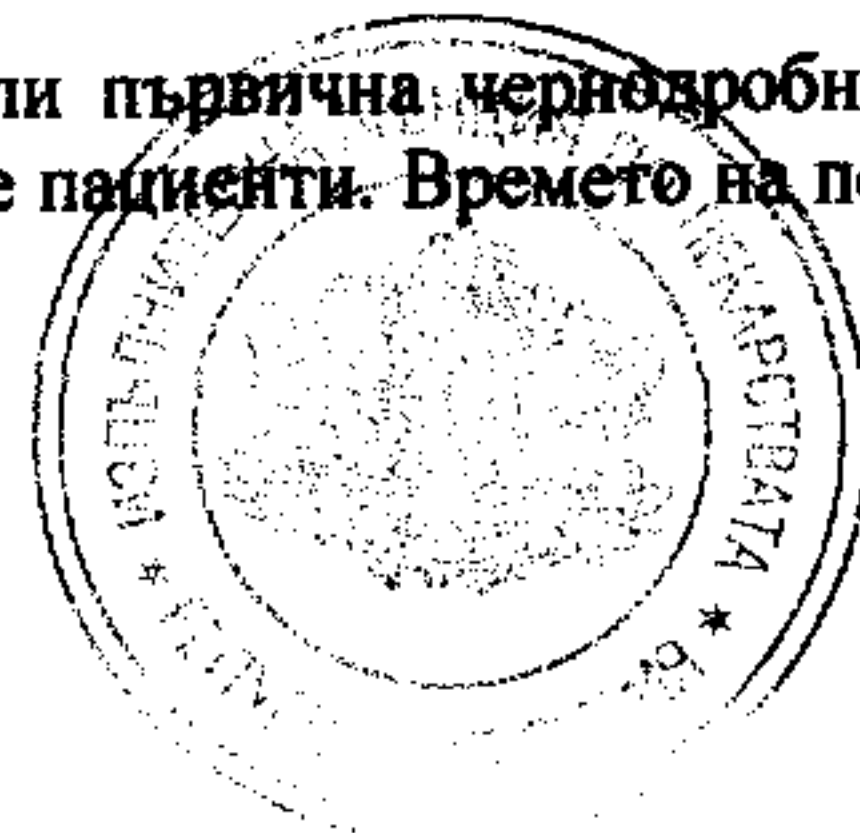
Изследвана е фармакокинетиката на хидроксизин при 9 здрави индивида в напреднала възраст (6,5 ± 3,7 години), след перорално прилагане на единична доза от 0,7 mg/kg. Времето на полуживот е било удължено до 29 часа, а привидния обем на разпределение е нараснал до 22,5 l/kg. Препоръчва се намаляване на дневната доза на хидроксизин при пациенти в напреднала възраст (вж. точка 4.2).

Деца

Фармакокинетиката на хидроксизин е оценена при 12 деца (6,1 ± 4,6 години и 22,0 ± 12,0 kg), след перорално прилагане на единична доза от 0,7 mg/kg. Привидният телесен клирънс е приблизително 2,5 пъти от този на възрастните. Времето на полуживот е по-кратко от това при възрастните. То е около 4 часа при пациентите на една година и 11 часа при пациентите на 14 годишна възраст. Необходимо е адаптиране на дозата при деца (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

При пациенти с нарушена чернодробна функция, вторична или първична чернодробна цироза, общия телесен клирънс е приблизително 60% от този на другите пациенти. Времето на полуживот



е увеличено до 37 часа, а серумните концентрации на карбоксилния метаболит, цетиризин са по-високи от тези при млади пациенти с нормална чернодробна функция. Дневната доза или честотата на прилагане трябва да бъдат намалени при пациенти с увредена чернодробна функция (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на хидроксизин е изследвана при 8 пациента с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс: 24 ± 7 ml/min). Експозицията (AUC) на хидроксизин не се променя, докато тази на карбоксилния метаболит, цетиризин е увеличена. Този метаболит не се отделя ефективно чрез хемодиализа. С оглед избягване на значително кумулиране на метаболита цетиризин, след многократно прилагане на хидроксизин, дневната доза на хидроксизин при пациенти с нарушена бъбречна функция, трябва да бъде намалена (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакологичните данни за безопасност, проучванията върху острата, подостра и хронична токсичност не показват обезпокоителни резултати при гризачи, кучета и маймуни. Леталната доза (LD_{50}) при плъхове и мишки е съответно 690 и 550 mg/kg p.o. и 81 и 56 mg/kg i.v.

Единични перорални дози от 100 mg/kg водят до признаци на депресия, атаксия, конвулсии и тремор при кучета. При маймуни, при перорални дози над 50 mg/kg е наблюдавано повръщане, докато интравенозни дози от 15 mg/kg предизвикват конвулсии. Интраартериалните инжекции водят до значими лезии на тъканите при зайци.

В изолирани клетки на Пуркине от кучета, хидроксизин при 3×10^{-6} M повишава продължителността на акционния потенциал, като се предполага взаимодействие с калиевите канали, участващи във фазата на реполяризация. При по-високи концентрации, 3×10^{-5} M се наблюдава намаляване на продължителността на акционния потенциал, като се предполага възможно взаимодействие с калциевия и/или йонния поток. Хидроксизин води до инхибиране на K^+ поток $\{I_{K(vr)}\}$ при човешки невробластомни клетки и въздейства върху ооцитите на Ксеноп с IC_{50} от 10,7 μ m, концентрация твърде надвишаваща терапевтичната. Концентрацията на хидроксизин необходима да предизвика ефект върху сърдечната електрофизиология са от 10 до 100 пъти по-високи от тези необходими за да блокират H_1 и $5-HT_2$ рецепторите. При кучета в пълно съзнание, изследвани чрез телеметрия, хидроксизин и неговите енантиомери водят до подобни сърдечно-съдови профили, въпреки някои минимални различия. В проучване чрез телеметрия, хидроксизин (21 mg/kg po) леко увеличава артериалното кръвно налягане, пулса и намалява RT и QT интервали. Нямало е влияние върху QRS и QT_c интервали и това при обичайни терапевтични дози, тези малки промени не се очаква да са от клинично значение.

Подострата токсичност е била изследвана при кучета при доза от 50 mg/kg и води до гадене, треперене и конвулсии. Плъхове са преживели 30 дни при перорално приложение на хидроксизин 200 mg/kg/дневно.

Хроничната токсичност е била проучена при плъхове, при перорални дози до 50 mg/kg без симптоми на хистопатологични аномалии. Дози от 10 mg/kg са намалили концентрацията и жизнеспособността на сперматоцитите. При кучета, перорални дози до 20 mg/kg дневно в продължение на 6 месеца не са били свързани с никакви симптоми или никакви биологични или хистопатологични аномалии.

Тератогенността е била оценена при бременни гризачи: малформации на плода и аборт са наблюдавани при дози над 50 mg/kg хидроксизин, поради акумулиране на метаболита



норхлорциклизин. Тератогенните дози са значително по-високи от тези, използвани при хората с терапевтична цел. Не е наблюдавана мутагенна активност при теста на Амес.

Проучване при мишки с лимфома показва пренебрежимо повишение в мутациите с малко значение при наличие на S9 при $\geq 15 \mu\text{g/ml}$. Това е около максималното ниво на токсичност при това проучване. Проучване за микроядрено индуциране при гризачи е било отрицателно. Тъй като са отбелязани само пренебрежими ефекти в *in vitro* проучването а *in vivo* проучването е отрицателно, приема се, че хидроксизин не е мутаген.

Не са преведени канцерогени проучвания с хидроксизин. Лекарството няма мутагенен ефект и не се свързва с пряко повишение на туморогенния риск по време на няколко десетилетия клинична употреба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро:

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Пречистена вода

Филмово покритие:

Титанов диоксид (E171)
Хидроксиетилметилцелулоза 2910 5сР
Полиетиленгликол 400
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Лекарствения продукт трябва да се съхранява във външната картонена опаковка, поради фоточувствителността на хидроксизинов хидрохлорид.

6.5 Данни за опаковката

АТАРАКС 25 mg филмирани таблетки се опаковат в термични PVC/алуминиеви блистери. Всяка картонена опаковка съдържа 25 филмирани таблетки.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma SA
Allee de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Белгия

Телефон: (+32)2 559 99 99
Факс: (+32)2 559 99 00
e-mail: contactucb@ucb-group.com

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20030268

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първа регистрация: 01 Януари 1995
Дата на последно подновяване: 07 Май 2003

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2007

