



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
25 juillet 2018

dextrométhorpane

BIOCADEXTRO 1 mg/ml ENFANTS SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol

Flacon de 100 ml (CIP : 34009 348 513 3 9)

Laboratoire ZAMBON FRANCE

Code ATC	R05DA09 (antitussif)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation chez l'enfant de plus de 6 ans et pesant plus de 20 kg. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 3 novembre 1998 (procédure nationale) Rectificatif : 15 mars 2017 (cf. annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2017 R Système respiratoire R05 Médicaments du rhume et de la toux R05D Antitusifs sauf association aux expectorants R05DA Alcaloïdes de l'opium et dérivés R05DA09 Dextrométhorphane

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 23/03/2013 par arrêté du 15/03/2013 (JO du 22/03/2013).

Dans son avis d'inscription du 14 décembre 2011, la Commission a considéré que le SMR de BIOCAEXTRO était modéré dans l'indication de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation chez l'enfant de plus de 6 ans et pesant plus de 20 kg. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 2 novembre 2012 au 1^{er} novembre 2015).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP (cf. annexe) ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications ». Les interactions médicamenteuses ont été mises à jour notamment les interactions avec les inhibiteurs du CYP2D6 ainsi que les risques chez les métaboliseurs lents du CYP2D6, les interactions avec les médicaments sédatifs avec une mention spéciale sur la conduite de véhicule et l'utilisation de machine. Les risques de survenue d'hallucinations et de troubles neurologiques ont été également précisés à des doses supra thérapeutique notamment au cours d'usages détournés à des fins récréatives, et cela souvent en association avec d'autres substances psychotropes.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité BIOCAEXTRO est estimé à environ 130 000.

BIOCAEXTRO est majoritairement prescrit dans les « gripes avec d'autres manifestations respiratoires, virus non identifié » (22% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le traitement de la toux non productive gênante et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 14 décembre 2011, la place de BIOCAEXTRO dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Recommandation pour la pratique clinique La toux chronique chez l'adulte. La Lettre d'Oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale - n° 306-307 - septembre-décembre 2006

² Le diagnostic et le traitement en cas de toux. Ameli Santé mai 2010. <http://www.ameli-sante.fr/toux/le-diagnostic-et-le-traitement-en-cas-de-toux.html>

³ Restrictions d'utilisation de la codéine ; ANSM 2015. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d0b0d3ff45b9a69831e35b90b40a4f51.pdf

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 14 décembre 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les toux non productives gênantes ne présentent aucun caractère de gravité.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est modeste.
- ▶ Cette spécialité est un médicament d'appoint.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BIOCADEXTRO reste modéré dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

▶ **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe

RCP DU 19 OCTOBRE 2009	RCP DU 15 MARS 2017
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT
LASOLTUSSIN 1 mg/ml ENFANTS SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol	BIOCAEXTRO 1 mg/ml ENFANTS SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol liquide
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
Bromhydrate de dextrométhorphane 1 mg Pour 1 ml. La graduation de 5 ml du godet doseur contient 5 mg de bromhydrate de dextrométhorphane (le godet doseur comprend deux graduations: 2,5 ml et 5 ml). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1	Bromhydrate de dextrométhorphane.....1 mg Pour 1 ml. La graduation de 5 ml du godet doseur contient 5 mg de bromhydrate de dextrométhorphane (le godet doseur comprend deux graduations : 2,5 ml et 5 ml). Excipients à effet notoire : maltitol liquide, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), éthanol (alcool). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
4.3. Contre-indications	4.3. Contre-indications
Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes: • insuffisance respiratoire, • toux de l'asthmatique, • allergie à l'un des constituants, • association avec les antidépresseurs de type IMAO, • allaitement.	Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes : • insuffisance respiratoire, dépression respiratoire, • toux de l'asthmatique, • hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, • en association avec le cinacalcet ou avec les antidépresseurs de type IMAO irréversibles (voir rubrique 4.5), • allaitement.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
<u>Mises en garde spéciales</u> • Les toux productives qui sont un élément fondamental de la défense broncho-pulmonaire sont à respecter. • Il est illogique d'associer un expectorant ou mucolytique à un antitussif.	<u>Mises en garde</u> • Les toux productives qui sont un élément fondamental de la défense broncho-pulmonaire sont à respecter. • Il est illogique d'associer un expectorant ou mucolytique à un antitussif. • Chez les patients ayant une maladie neurologique, associée à une réduction importante du réflexe de la toux (comme un AVC, la maladie de Parkinson et la démence) le traitement de la toux par ce médicament doit être administré avec précaution et uniquement après avoir évalué le rapport bénéfice/risque (voir section Interactions Médicamenteuses).

- Avant de délivrer un traitement antitussif, il convient de s'assurer que les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique ont été recherchées.
- Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.
- ~~En raison de la présence de maltitol, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose.~~

Précautions d'emploi

- ~~La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool (voir rubrique 4.5) pendant le traitement est déconseillée.~~

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

- Avant de délivrer un traitement antitussif, il convient de s'assurer que les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique ont été recherchées.
- Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.
- Ce médicament contient du sirop de glucose hydrogéné (ou maltitol liquide). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose.
- Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- La prise de ce médicament est déconseillée avec les IMAO-A réversibles, y compris linézolide et bleu de méthylène, ou avec l'oxybate de sodium (voir rubrique 4.5).
- Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par dose.
- La prise d'alcool (boissons ou comme excipient) est déconseillée (voir rubrique 4.5).
- Le dextrométhorphan peut entraîner des hallucinations à des doses supratherapeutiques. Des cas d'abus de consommation de dextrométhorphan à des fins récréatives et hallucinogènes, parfois en association avec l'alcool ont été rapportés. La prudence est particulièrement recommandée chez les adolescents et les jeunes adultes, ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances psychoactives. La survenue chez ces patients de signes ou symptômes évoquant un usage abusif ou détourné de dextrométhorphan doit faire l'objet d'une surveillance attentive.
- Le dextrométhorphan est métabolisé par le cytochrome hépatique P450 2D6. L'activité de cette enzyme est génétiquement déterminée. Environ 10 % de la population générale sont des métaboliseurs lents du CYP2D6. Les métaboliseurs lents et les patients qui utilisent de façon concomitante des inhibiteurs du CYP2D6 peuvent présenter des effets exacerbés et/ou prolongés du dextrométhorphan. La prudence est donc requise chez les patients métaboliseurs lents du CYP2D6 ou consommant de façon concomitante des inhibiteurs du CYP2D6 (voir aussi rubrique 4.5).

Précautions d'emploi

- En cas d'insuffisance hépatique, la posologie initiale sera diminuée de moitié (voir rubrique 4.2).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs du système nerveux central et

Associations contre-indiquées

+ IMAO non-sélectifs

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.

+ IMAO sélectifs (moclobémide, toloxatone): par extrapolation à partir des IMAO non-sélectifs.

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.

Associations déconseillées

+ Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antitussifs centraux. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.

Associations à prendre en compte

~~+ Autres déprimeurs du système nerveux central: dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution); neuroleptiques; barbituriques; benzodiazépines; anxiolytiques autres que benzodiazépines; hypnotiques; antidépresseurs sédatifs; antihistaminiques H1 sédatifs; clonidine et apparentés; baclofène; thalidomide.~~

Majoration de la dépression du système nerveux central. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

~~+ Autres dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution)~~

contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ IMAO irréversibles

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.

+ Cinacalcet

Augmentation très importante des concentrations plasmatiques de dextrométhorphan avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par le cinacalcet.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ IMAO-A réversibles, linézolide et bleu de méthylène

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif du dextrométhorphan. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.

+ Oxybate de sodium

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations à prendre en compte

+ Autres médicaments sédatifs (cf. paragraphe introductif ci-dessus)

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Analgésiques morphiniques agonistes

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Méthadone

<p>Dépression respiratoire (synergie potentialisatrice) des effets dépresseurs des morphiniques en particulier chez le sujet âgé.</p>	<p>Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage. + Barbituriques, benzodiazépines et apparentés Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage. + Inhibiteurs du CYP2D6</p> <p>Le dextrométhorphan est métabolisé par le CYP2D6 et subit un métabolisme de premier passage important. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP2D6 peut augmenter les concentrations sanguines de dextrométhorphan plusieurs fois supérieures à la normale. Il en résulte une augmentation du risque de survenue d'effets indésirables du dextrométhorphan (agitation, confusion, tremblements, insomnie, diarrhée et détresse respiratoire) et d'apparition d'un syndrome sérotoninergique. Les inhibiteurs puissants du CYP2D6 incluent la fluoxétine, la paroxétine, la quinidine et la terbinafine. En cas d'administration concomitante avec de la quinidine, les concentrations plasmatiques de dextrométhorphan ont augmenté jusqu'à 20 fois, entraînant une augmentation de la survenue d'effets indésirables du dextrométhorphan au niveau du système nerveux central. L'amiodarone, le flécaïnide et la propafénone, la sertraline, le bupropion, la méthadone, le cinacalcet, l'halopéridol et la perphénazine exercent également des effets similaires sur le métabolisme du dextrométhorphan. Si l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6 et du dextrométhorphan ne peut être évitée, le patient doit être surveillé et il peut être nécessaire de diminuer la dose de dextrométhorphan.</p>
<p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</p>	<p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</p>
<p><u>Grossesse</u> Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal. En clinique, les résultats des études épidémiologiques menées sur des effectifs restreints de femmes semblent exclure un effet malformatif particulier du dextrométhorphan. En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de dextrométhorphan par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. En conséquence, l'utilisation ponctuelle du dextrométhorphan ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.</p> <p><u>Allaitement</u> Le dextrométhorphan passe dans le lait maternel ; quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ont été décrits chez des nourrissons, après ingestion par les mères d'autres antitussifs centraux à doses supra-thérapeutiques.</p>	<p><u>Grossesse</u> Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal. En clinique, les résultats des études épidémiologiques menées sur des effectifs restreints de femmes semblent exclure un effet malformatif particulier du dextrométhorphan. En fin de grossesse, des posologies élevées, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de dextrométhorphan par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. En conséquence, l'utilisation ponctuelle du dextrométhorphan ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.</p> <p><u>Allaitement</u> Le dextrométhorphan passe dans le lait maternel ; quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ont été décrits chez des nourrissons, après ingestion par les mères d'autres antitussifs centraux à doses supra-thérapeutiques.</p>

<p>En conséquence, la prise de ce médicament est contre-indiquée pendant l'allaitement.</p>	<p>En conséquence, la prise de ce médicament est contre-indiquée pendant l'allaitement.</p> <p><u>Fertilité</u> Sans objet</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p>
<p>Vertiges, somnolence. Nausées, vomissements, constipation. Réactions allergiques : à type d'éruption prurigineuse, urticaire, œdème de Quincke, exceptionnellement, bronchospasme. En raison de la présence de maltitol, risque de troubles digestifs et de diarrhée.</p>	<p>Vertiges, somnolence. Nausées, vomissements, constipation. Réactions allergiques : à type d'éruption prurigineuse, urticaire, œdème de Quincke, exceptionnellement, bronchospasme. En raison de la présence de maltitol liquide, risque de troubles digestifs et de diarrhée.</p> <p>Des cas d'abus à des fins récréatives et hallucinogènes ont été rapportés, notamment chez des adolescents et des jeunes adultes ainsi que chez les patients présentant des antécédents d'abus de médicaments ou de substances psychoactives (cf. rubrique 4.4).</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.</p> <p>De plus, les professionnels de santé déclarent tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) – Site internet : www.sante.fr</p>
<p>4.9. Surdosage</p>	<p>4.9. Surdosage</p>
	<p><u>Clinique</u></p> <p>Les symptômes observés en cas de surdosage aigu sont principalement liés à l'action sur les récepteurs NMDA ; un syndrome anticholinergique ou opiacé est</p>

<p>Signes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nausées, vomissements, vertiges, nervosité, agitation, confusion, somnolence. <p>En cas de surdosage massif: coma, dépression respiratoire, convulsions.</p> <p>Traitement symptomatique:</p> <ul style="list-style-type: none"> • en cas de dépression respiratoire: naloxone, assistance respiratoire, • en cas de convulsions: benzodiazépines 	<p>possible.</p> <p>Ces symptômes incluent : nausées et vomissements, tachycardie et hypertension artérielle, rétention urinaire, mydriase et troubles de l'accommodation, signes neuropsychiques : vertige, ataxie, hallucinations, nystagmus, somnolence, confusion, agitation, hyperexcitabilité et hypertonie.</p> <p>Les surdosages sévères peuvent entraîner convulsions, hyperthermie, coma et dépression respiratoire.</p> <p><u>Traitement</u></p> <p>En cas de surdosage aigu, une surveillance hospitalière immédiate est recommandée avec, si nécessaire, un traitement symptomatique, par exemple :</p> <ul style="list-style-type: none"> • benzodiazépines en cas de convulsions ; • naloxone en IV en cas de dépression respiratoire. <p>Le charbon activé peut être administré en l'absence de contre-indication, idéalement dans l'heure suivant l'absorption.</p> <p>Le lavage gastrique ne doit pas être pratiqué en raison de l'hypoxie possible lors du geste, augmentant le risque de convulsions.</p> <p>Des cas d'abus à des fins récréatives ont été rapportés en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes et les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments ou substances psychotropes (voir rubrique 4.4.)</p>
<p>5.1.</p>	
<p>ATC : R05DA09. ANTITUSSIFS, SAUF ASSOCIATIONS AUX EXPECTORANTS</p> <p>Dérivé morphinique antitussif d'action centrale. Aux doses thérapeutiques, il n'entraîne pas de dépression des centres respiratoires ; en revanche, il peut entraîner tolérance, abus et dépendance.</p>	<p>Classe pharmacothérapeutique : ANTITUSSIFS, SAUF ASSOCIATIONS AUX EXPECTORANTS, ALCALOÏDES DE L'OPIUM ET DERIVES, code ATC : R05DA09.</p> <p>Dérivé morphinique antitussif d'action centrale. Aux doses thérapeutiques, il n'entraîne pas de dépression des centres respiratoires ; en revanche, il peut entraîner tolérance, abus et dépendance.</p> <p>Le dextrométhorphan possède de faibles propriétés sérotoninergiques.</p> <p>Le dextrométhorphan fait effet entre 15 à 30 minutes après la prise et l'effet dure environ 3 à 6 heures</p>
<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p>	<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p>
<p>Le dextrométhorphan est bien résorbé au niveau du tube digestif. Il est partiellement métabolisé au niveau du foie, et excrété sous forme inchangée ou</p>	<p>Le dextrométhorphan est bien résorbé au niveau du tube digestif. Il est partiellement métabolisé au niveau du foie, et excrété sous forme inchangée ou</p>

sous forme de métabolite déméthylé.

sous forme de métabolite déméthylé.

Après administration par voie orale, le dextrométhorphan subit un métabolisme de premier passage hépatique rapide et important. Chez le volontaire sain la voie métabolique prédominante observée s'exerce par O-déméthylation au niveau du CYP2D6 dont le niveau d'activité est fonction du génotype.

Différents phénotypes d'oxydation ont été observés à l'origine d'une importante variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique. Le dextrométhorphan non métabolisé, associé aux trois métabolites morphinanes déméthylés, le dextrorphan (également désigné 3-hydroxy-N-méthylmorphinane), 3-hydroxymorphinane et 3-méthoxymorphinane ont été identifiés sous la forme de produits conjugués dans les urines.

Le dextrorphan, qui exerce également une action antitussive, est le principal métabolite. Certains sujets présentent un métabolisme ralenti conduisant à la présence prolongée de dextrométhorphan inchangé dans le sang et les urines

1
2