

CDS01JUN20



HUMULIN® 70N/30R
insulina humana
(derivada de ADN* recombinante)

APRESENTAÇÕES

HUMULIN 70N/30R é uma suspensão injetável contendo 70% de suspensão de insulina humana isofana (NPH) e 30% de insulina humana regular, em uma concentração de 100 unidades de insulina humana por mL.

Cada embalagem contém 1 frasco-ampola de vidro transparente tipo I com 10 mL de suspensão.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém: 100 unidades de insulina humana derivada de ADN* recombinante.

Excipientes: metacresol, glicerol, fenol, sulfato de protamina, fosfato de sódio dibásico, óxido de zinco, água para injetáveis q.s.p.

*ADN = Ácido Desoxirribonucleico

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

HUMULIN 70N/30R é indicado para o tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* que necessitam de insulina para a manutenção da homeostase de glicose.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Noventa e quatro pacientes diabéticos participaram de um tratamento tomando insulina suína (N= 47) ou bovina (N= 47). Em um estudo cruzado duplo-cego, foi realizado em um período de 6 semanas um comparativo com um tratamento feito com a insulina humana biossintética (IHB). Nos pacientes tratados com a insulina bovina, a concentração média de glicose (média de sete amostras de sangue capilar em um dia), o índice M modificado e a necessidade de insulina diária total, foram iguais no tratamento com a insulina humana biossintética e insulina bovina. Em pacientes tratados com insulina suína, a concentração média de glicose e o índice M modificado foram levemente maiores no tratamento com IHB do que no tratamento com insulina suína (9,7 vs 9,0 mmol/L e 79,6 vs 65,0; $p < 0,05$; respectivamente), apesar de um aumento médio de 2,3 unidades/dia de insulina humana biossintética após 6 semanas do referido tratamento. Episódios hipoglicêmicos não foram tão frequentes no grupo da IHB e em qualquer um dos grupos de pacientes. Em ambos os grupos, a concentração de glicose no sangue em jejum foi maior durante o tratamento com IHB do que durante o tratamento com a insulina animal (14,2 vs 12,8 mmol/L; $p < 0,05$ [grupo da insulina bovina]; 12,1 vs 9,6 mmol/L; $p < 0,01$ [grupo da insulina suína]). Nos pacientes tratados com insulina bovina que receberam insulina antes do anoitecer, a concentração de glicose no sangue foi maior no grupo tratado com IHB do que no grupo tratado com insulina bovina (11,6 vs 10,0 mmol/L; $p < 0,05$).

IHB parece ser uma alternativa segura em relação às insulinas suína e bovina. Diferenças na farmacocinética da IHB podem ser responsáveis por diferenças observadas na resposta da glicose sanguínea. Um estudo sobre os efeitos imunológicos da transferência de pacientes tratados com insulina animal para a insulina humana (derivada de ADN* recombinante) foi realizado em mais de 300 pacientes. Após a manutenção da insulina suína (IS) ou da mistura de insulina bovina-suína (MBS) ou no mínimo por 6 meses, 116 pacientes foram transferidos para o tratamento com insulina humana ou mantiveram a insulina anteriormente usada. As concentrações de anticorpos foram avaliadas em uma visita de avaliação inicial e, então, mensalmente. Indivíduos que mantiveram o tratamento com insulina suína purificada, bem como aqueles transferidos para o

tratamento com a insulina humana, apresentaram uma diminuição significativa na ligação qualitativa de anticorpo, como indicado pelas ligações espécies-específicas de 1251 insulinas humanas e bovinas, ambas com $p < 0,005$. A ligação quantitativa, como indicada pelas taxas de insulinas ligadas, diminuiu em uma extensão muito maior em pacientes transferidos para a insulina humana (52% vs 31%; $p < 0,005$). Em pacientes mantidos na MBS, houve diminuição na insulina ligada (- 36% em 6 meses; $p < 0,002$). Quando houve a transferência do tratamento com MBS para insulina humana, houve uma redução marcante em todos os parâmetros de ligação, tanto qualitativa, quanto quantitativa. Portanto, em pacientes previamente tratados com insulina não homóloga, a transferência para a insulina humana pode resultar em uma melhora imunológica significativa nas concentrações de anticorpos anti-insulina.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: a insulina HUMULIN 70N/30R (70% insulina isófana e 30% insulina solúvel) é uma mistura de insulina humana, um agente redutor de glicose sanguínea de curta ação e uma suspensão de insulina humana isófana, um agente redutor de glicose sanguínea de ação intermediária. Essa mistura gera insulina de ação intermediária combinada com início de ação mais rápido que a da insulina humana. A duração da atividade pode durar até 24 horas após a aplicação.

A insulina humana derivada de ADN* recombinante é sintetizada por uma cepa especial, não patogênica, de *Escherichia coli*, bactéria que foi quantitativamente alterada pela adição do gene humano responsável pela produção de insulina.

Propriedades farmacodinâmicas: a atividade primária da insulina é a regulação do metabolismo de glicose. Além disso, as insulinas possuem diversas ações anabólicas e anticatabólicas sobre muitos tecidos do organismo. No músculo e outros tecidos (exceto o cérebro), a insulina causa um rápido transporte intracelular de glicose e aminoácidos, promove o anabolismo e inibe o catabolismo de proteínas. No fígado, a insulina promove a captação e o armazenamento da glicose na forma de glicogênio, inibe a gliconeogênese e promove a conversão do excesso de glicose em gordura.

Propriedades farmacocinéticas: a farmacocinética da insulina não reflete a ação metabólica deste hormônio. Portanto, é mais apropriado examinar as curvas de utilização de glicose quando considerar a atividade de insulina. As variações individuais de perfil de resposta glicêmica são dependentes de fatores tais como dose, local de injeção e atividade física do paciente.

A média geométrica do tempo de início de ação após administração de uma dose de 0,3 UI/kg administrado via subcutânea de HUMULIN 70N/30R para indivíduos sadios foi aproximadamente 46 minutos (faixa = 30-90 minutos).

Em um estudo euglicêmico, o tempo de início da ação farmacológica da droga foi definido como o tempo da primeira mudança na variação da taxa de infusão de glicose após administração da dose.

Entretanto, o tempo de ação de qualquer insulina pode variar consideravelmente em diferentes indivíduos ou em diferentes momentos no mesmo indivíduo. Como ocorre com todas as preparações de insulina, a duração da ação do HUMULIN 70N/30R depende da dose, local de aplicação, disponibilidade sanguínea, temperatura e atividade física.

CONTRAINDICAÇÕES

HUMULIN 70N/30R é contraindicado durante episódios de hipoglicemia e a pacientes com hipersensibilidade à insulina humana ou a qualquer um dos componentes da fórmula (a menos que seja usado como parte de um programa de dessensibilização).

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A insulina humana difere das demais insulinas provenientes de animais por ser estruturalmente idêntica à insulina produzida pelo pâncreas humano e pelo processo de fabricação que é específico.

Alterações de insulina: qualquer alteração no regime de insulina deve ser feita cautelosamente e somente sob orientação médica, com aumento da frequência do monitoramento da glicose. Alterações na concentração, tipo (regular, NPH, 70/30, etc.), espécie (bovina, suína, mista,

humana, análoga) ou no método de fabricação (ADN* recombinante vs. insulina de origem animal) podem resultar na necessidade de uma alteração na dose.

Repetidas injeções de insulina em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada foram relatadas por resultar em hiperglicemia; e uma mudança repentina no local da injeção (para uma área não afetada) foi relatada por resultar em hipoglicemia.

Alguns pacientes utilizando insulina humana podem necessitar de um ajuste de dose em relação à insulina de origem animal que vinham recebendo. Caso seja necessário um ajuste de dose, este poderá ocorrer na primeira dose ou durante as primeiras semanas ou meses.

Alguns pacientes que tiveram reações hipoglicêmicas após serem transferidos da insulina de origem animal para insulina humana relataram que os primeiros sintomas de alerta de hipoglicemia foram menos pronunciados ou diferentes daqueles experimentados com a insulina de origem animal.

Hipoglicemia (reação insulínica): a hipoglicemia é uma das mais frequentes reações adversas experimentadas pelos usuários de insulina e pode ser causada por:

1. Administração de excesso de insulina;
2. Perda ou atraso das refeições;
3. Exercício ou trabalho acima do normal;
4. Doenças infecciosas (principalmente com diarreia ou vômito);
5. Alterações na necessidade de insulina por parte do organismo;
6. Doenças das glândulas suprarrenais, hipófise ou tireoide, ou evolução de doença renal ou hepática;
7. Interações com outras drogas que diminuem a glicose no sangue, tais como hipoglicemiantes orais, salicilatos (por exemplo: Aspirina[®]), sulfas e alguns antidepressivos e
8. Consumo excessivo de bebidas alcoólicas.

Os sintomas de hipoglicemia de leve a moderada gravidade podem ocorrer subitamente e incluem: sudorese, tontura, palpitação, tremor, fome, inquietação, sonolência, distúrbios do sono, ansiedade, visão embaçada, dificuldade de fala, humor deprimido, tremor (mãos, pés, lábios ou língua), sensação de cabeça leve, incapacidade de concentração, cefaleia, irritabilidade, comportamento anormal, movimento instável e alterações da personalidade. Os sintomas de hipoglicemia grave incluem: desorientação, inconsciência, convulsões e morte. Portanto, é importante que seja obtida assistência médica imediatamente.

As reações de hipoglicemia e hiperglicemia não tratadas podem causar perda de consciência, coma ou morte.

Pacientes cujo controle glicêmico esteja consideravelmente melhor, por exemplo, pela intensificação da terapia com insulina, podem perder alguns ou todos os sintomas de alerta de hipoglicemia e devem ser orientados adequadamente.

Os primeiros sintomas de alerta de hipoglicemia podem ser diferentes ou menos pronunciados sob certas condições, tais como longa duração do diabetes, presença de neuropatia diabética, uso concomitante de medicamentos tais como beta-bloqueadores, alterações na formulação de insulina ou intensificação no controle do diabetes (três ou mais injeções de insulina por dia). Os pacientes devem ser alertados sobre essas possibilidades.

Sem o reconhecimento dos primeiros sintomas de alerta, o paciente pode não ser capaz de tomar as providências para evitar uma hipoglicemia mais grave. Portanto, deve estar alerta para os vários tipos de sintomas que podem indicar hipoglicemia. Os pacientes que apresentaram hipoglicemia sem os primeiros sintomas de alerta devem monitorar a taxa de glicose no sangue frequentemente, especialmente antes de atividades, tais como dirigir. Se a taxa de glicose no sangue estiver abaixo da glicemia normal em jejum, o paciente deve comer ou beber alimentos contendo açúcar para corrigir a hipoglicemia.

A hipoglicemia com gravidade de leve a moderada pode ser tratada com ingestão de alimentos ou bebidas contendo açúcar. Os pacientes devem ter sempre à mão uma fonte rápida de açúcar, tais como balas/drops açucarados ou tabletes de glicose. A hipoglicemia mais grave pode requerer assistência médica. Pacientes incapazes de ingerir açúcar por via oral ou que estejam inconscientes necessitam de injeção de glucagon ou devem ser tratados com administração intravenosa de glicose em locais médicos apropriados. Os pacientes devem aprender a reconhecer

os sintomas próprios de hipoglicemia. Se não há segurança com relação aos sintomas, monitorar a glicose no sangue com frequência para ajudar a reconhecê-los.

Se houver episódios frequentes de hipoglicemia ou dificuldade em reconhecer os sintomas, consultar o médico para discutir possíveis alterações na terapia, planos de alimentação e/ou programas de exercícios para ajudar a evitar a hipoglicemia.

Hiperglicemia e cetoacidose diabética: a hiperglicemia pode ocorrer se o organismo tiver pouca insulina. A hiperglicemia pode ser causada por:

1. Não tomar ou tomar menos insulina do que a prescrita pelo médico;
2. Comer acima do regime alimentar estabelecido e,
3. Desenvolvimento de febre ou infecção ou outra situação de estresse.

Em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1, a hiperglicemia prolongada pode resultar em cetoacidose diabética. Os primeiros sintomas de cetoacidose diabética aparecem gradativamente, após um período de horas ou dias, e incluem: sensação de fadiga, face corada, sede, perda de apetite e hálito com odor de fruta. Na acidose, os testes de sangue e urina mostram grande quantidade de glicose e corpos cetônicos. Os sintomas mais graves são respiração difícil e pulso acelerado. Se não tratada, a cetoacidose diabética pode levar a náusea, vômito, desidratação, perda de consciência e morte. Portanto, é importante receber assistência médica imediatamente.

Uso durante a gravidez (Categoria B) e amamentação: é fundamental manter um controle adequado da paciente tratada com insulina (diabetes insulino-dependente ou gestacional) durante toda gravidez. As necessidades de insulina geralmente diminuem durante o primeiro trimestre e aumentam durante o segundo e terceiro trimestre da gestação. As pacientes devem informar ao médico se estiverem grávidas ou se pretendem engravidar. Pacientes diabéticas que estiverem amamentando, podem necessitar de ajustes de doses, de dieta ou ambos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas, ou amamentando, sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso de uma Tiazolidinediona (TZD) em combinação com insulina: o uso de TZD em combinação com insulina está associado com o aumento do risco de edema e insuficiência cardíaca, especialmente em pacientes com doença cardíaca subjacente.

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: a insulina humana é produzida por tecnologia recombinante. Nenhum evento grave foi relatado nos estudos toxicológicos subcrônicos. A insulina humana não foi mutagênica em uma bateria de ensaios de toxicidade genética *in vitro* e *in vivo*.

Doenças ou alterações emocionais: as necessidades de HUMULIN 70N/30R podem aumentar durante uma doença ou alterações emocionais.

Doenças concomitantes: as necessidades de insulina podem mudar significativamente em doenças das glândulas adrenais, pituitária ou tireoide e na presença de insuficiência renal ou hepática.

Alterações nas atividades ou na dieta: poderá ser necessário um ajuste da dose se os pacientes aumentarem sua atividade física ou mudarem seus hábitos alimentares de costume.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: a capacidade de concentração e reação do paciente podem ser prejudicadas como resultado de hipoglicemia. Isto pode constituir um risco em situações onde estas habilidades sejam de especial importância (por exemplo, dirigir automóveis e operar máquinas).

Os pacientes devem ser alertados a tomarem precauções para evitar a hipoglicemia enquanto estiverem dirigindo. Isto é particularmente importante para os pacientes que tenham ausência ou baixa percepção dos sintomas de alerta de hipoglicemia ou episódios frequentes de hipoglicemia. A capacidade de dirigir nestas circunstâncias deve ser considerada.

Uso em crianças: não existem precauções especiais para o uso de HUMULIN 70N/30R em crianças acima de 3 anos. O uso de HUMULIN 70N/30R em crianças menores de 3 anos não foi estudado. O uso deste medicamento nesta população específica deve ocorrer sob supervisão médica.

Uso em pacientes com insuficiência renal: a quantidade necessária de insulina para pacientes com insuficiência renal pode ser reduzida.

Uso em pacientes com insuficiência hepática: um controle cuidadoso dos níveis de glicose e o ajuste na dose de insulina devem ser necessários em pacientes com insuficiência hepática.

Este medicamento pode causar doping.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O médico deve ser consultado quando utilizar outros medicamentos além da insulina humana.

As necessidades de insulina podem aumentar se o paciente estiver tomando outras drogas hiperglicemiantes, tais como contraceptivos orais, corticosteroides ou estiverem sob terapia de reposição de hormônio tireoidiano. As necessidades de insulina podem ser diminuídas na presença de medicamentos tais como agentes antidiabéticos orais, salicilatos, antibióticos sulfas e alguns antidepressivos (inibidores da monoaminoxidase), inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor da angiotensina II.

Não foram estudados os efeitos da mistura de HUMULIN 70N/30R com insulinas de origem animal ou insulina humana de outros fabricantes.

O consumo de bebidas alcoólicas pode causar hipoglicemia em usuários de insulina.

Alterações na alimentação podem afetar a dose usual de HUMULIN 70N/30R.

Nenhum estudo foi conduzido para investigar a possível interação entre HUMULIN 70N/30R e plantas medicinais, nicotina, exames laboratoriais e não laboratoriais (ver também **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O frasco de HUMULIN 70N/30R deve ser armazenado em um refrigerador (2°C a 8°C), mas não no congelador. Proteger da luz. Nestas condições, o prazo de validade é de 36 meses. Não usar HUMULIN 70N/30R se tiver sido congelado.

Se não for possível a refrigeração, você pode manter o frasco de HUMULIN 70N/30R **que está sendo usado**, em lugar o mais fresco possível (abaixo de 30°C), longe do calor e da luz solar direta.

Após um período de **28 dias**, deve-se jogar fora o frasco, **mesmo se ainda este contiver insulina. Após aberto, válido por 28 dias.**

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

HUMULIN 70N/30R é uma suspensão estéril aquosa. Após a homogeneização a insulina deve aparecer uniformemente turva ou leitosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Agite ou rode cuidadosamente o frasco de insulina várias vezes para homogeneizar completamente a insulina. A insulina deve parecer uniformemente turva ou leitosa após a homogeneização. Caso contrário, repita a etapa acima até que o conteúdo esteja homogeneizado. Os frascos de insulina devem ser examinados frequentemente. Não use se a substância insulina (a substância branca) permanecer no fundo do frasco após a homogeneização. **Não use** se houver grumos na insulina após a homogeneização. Não use se partículas sólidas brancas grudarem no fundo ou na parede do frasco, dando uma aparência congelada.

Para administrar insulina, use uma seringa de insulina marcada para a dosagem de insulina que está sendo administrada.

HUMULIN 70N/30R deve ser administrado por via subcutânea. A administração subcutânea deve ser na parte superior dos braços, coxas, nádegas ou no abdome. Alternar os locais de injeção, de maneira que o mesmo local não seja utilizado mais que uma vez por mês, de modo a reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea localizada. Não injetar em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada. O local de aplicação não deve ser massageado após a aplicação de qualquer insulina. Tome cuidado para que não seja atingido nenhum vaso sanguíneo ao se injetar HUMULIN 70N/30R. Os pacientes devem ser orientados quanto às técnicas apropriadas de

injeção. HUMULIN 70N/30R deve ser administrado **apenas** por via subcutânea, não devendo ser administrado por via intravenosa.

Agulhas e seringas não devem ser usadas por mais de uma pessoa.

Posologia

A dose será determinada pelo médico de acordo com as necessidades do paciente. Durante alterações no regime de insulina de um paciente, aumente a frequência do monitoramento da glicose.

A formulação em mistura é uma mistura de insulinas NPH e Regular pré-definida, desenvolvida para evitar que o paciente precise preparar misturas antes da aplicação. Um esquema de tratamento do paciente deve ser baseado nas necessidades metabólicas individuais.

A dose usual de insulina pode ser afetada pelas variações na alimentação, atividade ou esquema de trabalho. O paciente deve seguir cuidadosamente as instruções médicas para evitar essas variações. Outros fatores que podem afetar a dose de insulina são:

Doenças: doenças, especialmente com náuseas e vômitos, podem causar variações nas necessidades de insulina. Mesmo que o paciente não esteja comendo, ele ainda necessitará de insulina, paciente e médico devem estabelecer um plano diário nos casos de doença.

Exercícios: os exercícios podem diminuir as necessidades orgânicas de insulina, durante e algum tempo após a atividade. Os exercícios podem também acelerar o efeito de uma dose de insulina, especialmente se o exercício envolver a área do local da injeção (por ex.: as pernas não devem ser usadas para injeção logo antes de correr).

Viagem: pacientes viajando a locais com mais de duas horas de diferença de fuso horário devem ter sua dose ajustada.

REAÇÕES ADVERSAS

Metabólicas: hipoglicemia (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**) e resistência à insulina. A hipoglicemia é o efeito indesejável mais frequente do tratamento com insulina que um paciente com diabetes pode sofrer. A hipoglicemia grave pode levar à perda de consciência e em casos extremos, à morte. A frequência de ocorrência de hipoglicemia não é apresentada, uma vez que a hipoglicemia é o resultado da dose de insulina administrada e de outros fatores, como por exemplo, o tipo de dieta e a intensidade e frequência de exercícios do paciente.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): alergia local - ocasionalmente, os pacientes apresentam vermelhidão, inchaço e coceira no local da injeção de insulina. Esta condição, chamada de alergia local, geralmente desaparece em poucos dias ou em poucas semanas. Em alguns casos, esta condição pode estar relacionada a outros fatores, tais como irritação causada por substâncias para limpeza da pele ou técnicas inadequadas de injeção.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): lipodistrofia - raramente, a administração subcutânea de insulina pode resultar em lipoatrofia (depressão na pele) ou lipohipertrofia (aumento ou espessamento do tecido). Uma mudança na técnica de injeção pode ajudar a aliviar o problema.

Reação muito rara (< 1/10.000): alergia sistêmica - menos comum, mas potencialmente mais grave, é a alergia generalizada à insulina, que pode causar erupção em todo o corpo, falta de ar, chiado, queda na pressão sanguínea, pulso acelerado ou sudorese. Casos graves de alergia generalizada podem causar risco de morte.

Dados espontâneos:

Casos de edema foram relatados com terapia de insulina, especialmente em pacientes com controle metabólico previamente ruim e que melhoraram através da intensificação da terapia com insulina.

Lipodistrofia e amiloidose cutânea localizada ocorreram no local da injeção. Repetidas injeções de insulina em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada foram relatas por resultar em hiperglicemia; e uma mudança repentina para um local de injeção não afetado foi relatada por resultar em hipoglicemia. (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

SUPERDOSE

Sinais e sintomas: a superdose ocasiona hipoglicemia, acompanhada por sintomas que incluem apatia, confusão, palpitações, sudorese, vômitos e cefaleia.

Tratamento: a hipoglicemia pode ocorrer como resultado de um excesso de HUMULIN 70N/30R em relação à ingestão de alimentos, ao gasto energético ou ambos. Os episódios leves de hipoglicemia geralmente podem ser tratados com glicose oral.

Podem ser necessários ajustes na dose da droga, dieta alimentar ou exercícios físicos. Episódios mais graves como coma, convulsões ou dano neurológico podem ser tratados com glucagon via intramuscular/subcutânea ou com glicose concentrada via intravenosa. Pode ser necessária uma ingestão contínua de carboidratos e observação, uma vez que a hipoglicemia pode recorrer após uma aparente recuperação clínica.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro MS – 1.1260.0178

Farm. Resp.: Felipe B. Z. da Silva – CRF-SP nº 76601

Fabricado por:

Eli Lilly and Company – Indianápolis – EUA

Importado por:

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP

CNPJ 43.940.618/0001-44

Venda sob prescrição médica.

Lilly SAC 0800 701 0444

sac_brasil@lilly.com

www.lilly.com.br

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 09/06/2022.

