

**RISICO
MINIMALISATIE
MATERIAAL VOOR
BEHANDELAARS
BETREFFENDE
DEFERASIROX**

Versie januari 2024



RISICO MINIMALISATIE MATERIAAL VOOR BEHANDELAARS BETREFFENDE DEFERASIROX

De risico minimalisatie materialen voor deferasirox zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

Deferasirox is geïndiceerd voor de behandeling van transfusie gerelateerde ijzerstapeling bij volwassenen en kinderen en voor de behandeling van niet-transfusieafhankelijke thalassemiesyndromen bij volwassenen en kinderen.

Samenvatting

Voor de behandeling van patiënten met deferasirox gelden de volgende aanbevelingen:

- Serumferritinaarden dienen maandelijks gecontroleerd te worden. Op basis hiervan kunnen dosisaanpassingen noodzakelijk zijn.
- Behandeling met deferasirox kan leiden tot stijgingen in serumcreatinine. Daarom dient het serumcreatinine gecontroleerd te worden vóór en tijdens de behandeling.
- Het is van belang om de creatinineklaring te meten. Deze materialen bevatten een overzicht van de meetmethoden.
- Gebaseerd op veranderingen van de serumcreatininespiegel en/of creatinineklaring kan het noodzakelijk zijn de dosis te verlagen, de behandeling te onderbreken en een nierbiopsie te overwegen.
- Behandeling met deferasirox kan leiden tot stijgingen in serumtransaminasen waardoor onderbreken van de behandeling nodig kan zijn. Daarom zijn vóór en tijdens de behandeling leverfunctietesten noodzakelijk en mag deferasirox niet worden voorgeschreven aan patiënten met een ernstige leveraandoening.
- Het is van belang om metingen van serumcreatinine, creatinineklaring, proteinurie, leverenzymen en serumferritine vóór de behandeling met deferasirox vast te leggen.
- Het is belangrijk om jaarlijkse gehoor- en oogtesten uit te voeren.
- Een waarschuwing over het risico op overchelatie en over de noodzaak van nauwlettende monitoring op serumferritinaarden en nier- en leverfunctie.

- De regels voor behandeling van dosisaanpassing en -onderbreking wanneer de beoogde serumferritine +/- ijzerconcentratie in de lever bereikt is.
- Let op voor medicatiefouten als er gewisseld wordt tussen toedieningsvorm of merk van deferasirox.
- Bijwerkingen die optreden tijdens de behandeling met deferasirox dienen te worden gemeld.
- De arts dient de patiënt te voorzien van het risico minimalisatie materiaal voor patiënten. Extra exemplaren van het risico minimalisatie materiaal voor patiënten kunt u aanvragen of downloaden (zie contactgegevens onderaan deze pagina van deze brochure).

Voor behandeling van niet-transfusie-afhankelijke thalassemie (NTDT)-patiënten gelden de volgende aanvullende aanbevelingen:

- Er gelden specifieke dosisaanbevelingen en voorschriften voor de start van de behandeling.
- Er gelden voorschriften voor stoppen met deferasirox wanneer de beoogde ijzerconcentratie in de lever en het beoogde serumferritine zijn bereikt.
- Het risico op te sterke chelatie dient te worden geminimaliseerd.
- Slechts één behandelkuur met deferasirox wordt aanbevolen.
- Het is noodzakelijk om de ijzerconcentratie in de lever en serumferritine bij pediatrische patiënten meer nauwgezet te controleren.
- Er geldt een waarschuwing met betrekking tot de thans onbekende gevolgen voor de veiligheid van langdurige behandeling van pediatrische patiënten en het is van belang om bijwerkingen op te sporen.

De risico minimalisatie materialen zijn beschikbaar op <https://sunpharma.com/the-netherlands-educative-material/>. Extra exemplaren van de materialen kunt u tevens aanvragen via de Medische Informatiedienst van medinfoeurope@sunpharma.com.

DOSEERAANWIJZINGEN VOOR DEFERASIROX FILMOMHULDE TABLETTEN BIJ PATIËNTEN MET IJZERSTAPELING TEN GEVOLGE VAN CHRONISCHE TRANSFUSIES

- Aanbevolen startdosering: 14 mg/kg/dag.
- Doseringen boven 28 mg/kg/dag worden niet aanbevolen.
- Patiënten moeten regelmatig worden gemonitord.

Startdosering en dosisaanpassingen van deferasirox filmomhulde tabletten bij patiënten met ijzerstapeling ten gevolge van chronische transfusies.			
START BEHANDELING	VERHOGEN DOSERING* (indien nodig om doel te bereiken)	VERLAGEN DOSERING (om te sterke chelatie te voorkomen)	ONDERBREKEN BEHANDELING (overweeg behandeling te onderbreken indien doel is bereikt)
14 mg/kg/dag (aanbevolen startdosering) Na 20 units (~100 ml/kg) pRBCs of SF > 1000 µg/l	Verhoog dosering in stappen van 3,5 tot 7 mg/kg/dag, tot een maximum van 28 mg/kg/dag	Verlaag de dosering in stappen van 3,5 tot 7 mg/kg/dag als SF=500-1000 µg/l, monitor nauwkeurig nier- en leverfunctie en serumferritinewaarden.	SF constant < 500 µg/l
7 mg/kg/dag Indien < 7 ml/kg/maand pRBCs (~ <2 units/maand voor een volwassene)	Verhoog dosering in stappen van 3,5 tot 7 mg/kg/dag, tot een maximum van 28 mg/kg/dag	-	
21 mg/kg/dag Indien > 14 ml/kg/maand pRBCs (~ >4 units/maand voor een volwassene)	Verhoog dosering in stappen van 3,5 tot 7 mg/kg/dag, tot een maximum van 28 mg/kg/dag Overweeg een alternatieve behandeling als er onvoldoende controle is bij een dosering van > 28 mg/kg/dag	Verlaag de dosering in stappen van 3,5 tot 7 mg/kg/dag als SF voortdurend < 2500 µg/l is en een neergaande trend vertoond, monitor nauwkeurig nier- en leverfunctie en serumferritinewaarden.	
Bij patiënten die al onder controle waren op deferoxamine behandeling kan een startdosering van 1/3e van de dosering deferoxamine worden overwogen.	Verhoog dosering in stappen van 3,5 tot 7 mg/kg/dag als de dosering <14 mg/kg/dag is en onvoldoende effectiviteit is bereikt	Verlaag de dosering in stappen van 3,5 tot 7 mg/kg/dag als SF voortdurend < 2500 µg/l is en een neergaande trend vertoond, monitor nauwkeurig nier- en leverfunctie en serumferritinewaarden.	

pRBCs = packed rode bloedcellen, SF = serumferritine

* Een dosisverhoging moet alleen overwogen worden als de patiënt het middel goed verdraagt.

Pediatrische patiënten met ijzerstapeling ten gevolge van chronische transfusies

- De dosisaanbevelingen voor kinderen van 2 tot 17 jaar met transfusiegerelateerde ijzerstapeling zijn dezelfde als voor volwassen patiënten. Bij het berekenen van de dosering dient rekening te worden gehouden met gewichtsveranderingen bij kinderen met de tijd.
- Het is aanbevolen om serumferritine iedere maand te monitoren om de respons van de patiënt op de behandeling te beoordelen en om het risico op overchelatie te minimaliseren.
- Bij kinderen van 2 tot 5 jaar oud met transfusiegerelateerde ijzerstapeling is de blootstelling lager dan bij volwassenen. Deze leeftijdsgroep kan daarom een hogere dosis nodig hebben dan volwassenen. De startdosis dient echter dezelfde te zijn als bij volwassenen, gevolgd door individuele titratie.

DOSEERAANWIJZINGEN VOOR DEFERASIROX FILMOMHULDE TABLETTEN BIJ PATIËNTEN MET NIET-TRANSFUSIEAFHANKELIJKE THALASSEMIE (NTDT)

- Aanbevolen startdosering: 7 mg/kg/dag.
- Doseringen boven 14 mg/kg/dag worden niet aanbevolen.
- Er wordt slechts één behandelkuur met deferasirox aanbevolen bij NTDT-patiënten.
- Patiënten moeten regelmatig worden gemonitord.

Startdosering en dosisaanpassingen van deferasirox filmomhulde tabletten bij NTDT-patiënten			
START BEHANDELING	VERHOGEN DOSERING* (indien nodig om doel te bereiken)	VERLAGEN DOSERING (om te sterke chelatie te voorkomen)	STOP BEHANDELING (als doel is bereikt)
7 mg/kg/dag	Verhoog dosering in stappen van 3,5 tot 7 mg/kg/dag, tot een maximum van 14 mg/kg/dag	Verlaag de dosering tot 7 mg/kg/dag of minder	Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het opnieuw behandelen van patiënten bij wie ijzerstapeling weer optreedt na behalen van een acceptabel ijzerniveau. Daarom wordt slechts één behandelkuur aanbevolen.
LIC \geq 5 mg Fe/g dw* of SF constant $>$ 800 μ g/l	LIC \geq 7 Fe/g dw) of SF constant $>$ 2000 μ g/l	LIC $<$ 7 Fe/g dw) of SF constant \leq 2000 μ g/l	BEHANDELDOEL: LIC $<$ 3 Fe/g dw) of SF constant $<$ 300 μ g/l

LIC = Lever IJzer Concentratie; Fe/g dw = IJzer per gram drooggewicht; SF = serumferritine

* Een dosering $>$ 14 mg/kg/dag wordt niet aanbevolen bij NTDT patiënten. Bij patiënten waarbij LIC niet bepaald is en SF \leq 2000 μ g/l is de maximale dosering 7 mg/kg/dag. Bovendien moet een dosisverhoging alleen overwogen worden als de patiënt het middel goed verdraagt.

Pediatrische NTDT-patiënten

De dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 7 mg/kg. Bij deze patiënten is een nog nauwkeuriger controle van de LIC en SF noodzakelijk om te sterke chelatie te voorkomen. Naast maandelijke bepalingen van SF dient bij deze patiënten de LIC elke drie maanden te worden gecontroleerd wanneer het SF \leq 800 μ g/l is.

Waarschuwing: Gegevens van kinderen met NTDT zijn zeer beperkt. Als gevolg daarvan dient behandeling met deferasirox nauwkeurig gecontroleerd te worden bij pediatrische patiënten om bijwerkingen op te sporen en om de ijzerbelasting te volgen in de lever en met behulp van serumferritine bepalingen. Een enkele behandelingskuur wordt voorgesteld voor NTDT-patiënten. Alvorens kinderen met ernstige ijzerstapeling met NTDT te behandelen met deferasirox, dient de arts zich er bewust van te zijn dat de gevolgen van langdurige blootstelling bij deze patiënten thans niet bekend zijn.

Artsen en apothekers worden verzocht alert te zijn op bijwerkingen bij pediatrische patiënten en elke vermoede bijwerking te melden.

BEHANDELING MET DEFERASIROX KAN LEIDEN TOT STIJGINGEN IN SERUMCREATININE

Bevindingen uit klinisch onderzoek met deferasirox

In klinische onderzoeken met deferasirox werden alleen patiënten opgenomen met een serumcreatinine binnen het voor hun leeftijd en geslacht normale bereik. De individuele uitgangswaarde van het serumcreatinine werd berekend als het gemiddelde van twee (en voor sommige patiënten drie) waarden van serumcreatinine gemeten vóór de behandeling. De gemiddelde intra-individuele variatiecoëfficiënt van deze twee of drie metingen vóór behandeling was ongeveer 10%. Dit is de reden waarom wordt aanbevolen het serumcreatinine in tweevoud te bepalen vóór de start van een behandeling met deferasirox. Tijdens de behandeling werd het serumcreatinine maandelijks gecontroleerd en wanneer geïndiceerd, werd in geval van verhogingen van het serumcreatinine de dosis aangepast zoals hieronder aangegeven.

Tijdens klinische onderzoeken kwamen stijgingen in serumcreatinine van >33% bij ≥ 2 opeenvolgende gelegenheden, soms boven de bovengrens van de normaalwaarden, voor bij ongeveer 36% van de patiënten. Deze waren dosisafhankelijk.

Bij ongeveer tweederde van de patiënten die stijging in serumcreatinine hadden, keerden de waarden terug onder het 33%-niveau zonder dosisaanpassing. Bij de resterende eenderde reageerde de stijging in het serumcreatinine niet altijd op een dosisverlaging of een dosisonderbreking. In sommige gevallen werd een stabilisatie van het serumcreatinine inderdaad waargenomen na dosisverlaging.

Monitoren serumcreatinine

Aangeraden wordt om het serumcreatinine in tweevoud te bepalen alvorens de therapie te starten. Het serumcreatinine moet in de eerste maand na start of wijziging van de therapie met deferasirox wekelijks, en hierna maandelijks worden gecontroleerd.

CREATININEKLARING EN MEETMETHODEN

Monitoren van creatinineklaring

Creatinineklaring (geschat met behulp van de Cockcroft-Gault-, MDRD- of CKD-EPI formule bij volwassenen en met behulp van de Schwartz-formule bij kinderen) en/of plasmacystatine C-spiegels moeten in de eerste maand na start of wijziging van de therapie met deferasirox wekelijks, en hierna maandelijks worden gecontroleerd.

Methoden om de creatinineklaring te berekenen

Ter referentie volgt hier een kort overzicht van methoden om bij volwassenen en kinderen de geschatte creatinineklaring te berekenen wanneer deferasirox wordt voorgeschreven.

Volwassenen

Als eenmaal een methode is geselecteerd, dient u niet meer te wisselen tussen de formules.

Cockcroft-Gault formule

Met deze formule wordt aan de hand van het gewicht en de creatininemetingen van een patiënt de creatinineklaring voorspeld.

$$\text{Creatinineklaring} = \frac{(140 - \text{leeftijd}) \times \text{gewicht (in kg)} \times \text{constante}}{\text{Creatinine (in } \mu\text{mol/l)}} \quad (\text{ml/min})$$

De constante is 1,23 voor mannen en 1,04 voor vrouwen.

MDRD formule

De 'Modification of Diet and Renal Disease' formule schat op basis van het lichaamsoppervlak automatisch de GFR, in eenheden van ml/min/1,73 m². Dit in plaats van de geschatte, niet aan het lichaamsoppervlak of ras (maar wel empirisch aan het geslacht) aangepaste creatinineklaring, zoals met de Cockcroft-Gault-vergelijking.

$$\text{Creatinineklaring} = 32788 \times \text{creatinine}^{-1.154} \times \text{leeftijd}^{-0.203} \times \text{constante} \quad (\text{ml/min/1,73m}^2)$$

De constante in deze vergelijking is 1 voor een blanke man, 0,742 voor vrouwen en moet nogmaals worden vermenigvuldigd met 1,21 voor negroïde patiënten. De formule geeft de creatininewaarde in $\mu\text{mol/l}$.

CKD-EPI formule

De 'Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration' formule wordt vanuit de algemene praktijk en gezondheidszorg geprefereerd in Noord-Amerika, Europa en Australië, ook als referentie voor nieuwe formules.

$$\text{Glomerular filtration rate (GFR)} = 141 \times \min(\text{SCr} / \kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{SCr} / \kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times 1.018 \text{ [bij vrouw]} \times 1.159 \text{ [indien negroïde]}$$

SCr = serum creatinine. $\kappa = 0,7$ voor vrouwen en $0,9$ voor mannen. $\alpha = -0,329$ voor vrouwen en $-0,411$ voor mannen.

Min geeft aan het minimum van SCr/ κ of 1

Max geeft aan het maximum van SCr/ κ of 1

Kinderen

Schwartz formule

De Schwartz formule is de primaire methode om bij kinderen de creatinineklaring te schatten.

$$\text{Creatinineklaring} = \frac{\text{constante} \times \text{lengte (in cm)}}{\text{creatinine (in } \mu\text{mol/l)} / 88,4} \quad (\text{ml/min})$$

De constante is 0,55 voor kinderen of adolescente meisjes en 0,70 voor adolescente jongens.

AANBEVELINGEN OP BASIS VAN DE SERUMCREATININE SPIEGEL EN DE GESCHATTE CREATININEKLARING

Dosisaanpassing bij volwassenen

Voor volwassenen kan de dagdosis worden verlaagd indien een stijging in serumcreatinine met >33% boven het gemiddelde van de metingen voor de behandeling en dalingen in geschatte creatinineklaring onder de ondergrens van de normaalwaarden (<90 ml/min) worden waargenomen bij twee achtereenvolgende visites.

Deferasirox filmomhulde tabletten: Dosisverlaging van 7 mg/kg/dag.

Dosisaanpassing bij kinderen

Voor kinderen kan de dosis worden verlaagd indien bij twee achtereenvolgende visites de geschatte creatinineklaring daalt onder de ondergrens van de normaalwaarden (<90 ml/min) en/of serumcreatininespiegels stijgen boven de bovengrens van de normaalwaarden passend bij de leeftijd.

Deferasirox filmomhulde tabletten: Dosisverlaging van 7 mg/kg/dag.

Voor volwassenen en kinderen geldt dat de behandeling moet worden onderbroken na een dosisverlaging, indien een stijging in serumcreatinine >33% boven het gemiddelde van de metingen voor de behandeling wordt waargenomen en/of wanneer de berekende creatinineklaring onder de ondergrens van de normaalwaarden daalt.

Afhankelijk van de individuele klinische omstandigheden kan de behandeling opnieuw worden gestart.

Patiënten met bestaande nieraandoeningen en patiënten die geneesmiddelen krijgen die de nierfunctie onderdrukken, lopen meer risico op complicaties. Er dient op gelet te worden dat voldoende hydratatie wordt gehandhaafd bij patiënten die diarree of braken ontwikkelen.

Testen op proteïnurie dienen maandelijks te worden uitgevoerd. Indien dit klinisch geïndiceerd kunnen additionele markers van de niertubulusfunctie (bijvoorbeeld glycosurie bij niet-diabetici, lage serumspiegels van kalium, fosfaat, magnesium of uraat, fosfaturie, aminoacidurie) ook worden gecontroleerd. Dosisverlaging of onderbreking kan worden overwogen indien er afwijkingen in spiegels van tubulaire markers zijn. Renale tubulopathie is voornamelijk gemeld bij kinderen en adolescenten met betathalassemie die werden behandeld met deferasirox.

Nierbiopsie

Indien, ondanks dosisverlaging en onderbreking, het serumcreatinine significant verhoogd blijft en er ook een persisterende afwijking in een andere marker van de nierfunctie is (bijvoorbeeld proteïnurie, Fanconi-syndroom), dient de patiënt te worden verwezen naar een nefroloog en kunnen verdere gespecialiseerde onderzoeken zoals nierbiopsie worden overwogen.

BEHANDELING MET DEFERASIROX KAN LEIDEN TOT STIJGINGEN IN SERUMTRANSAMINASEN

Stijgingen in leverfunctietesten zijn waargenomen bij patiënten die worden behandeld met deferasirox.

Postmarketing-gevallen van leverfalen, soms met fatale afloop, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met deferasirox. In de meeste meldingen van leverfalen betrof het patiënten met significante ziekte toestanden, waaronder al aanwezige levercirrose. De rol van deferasirox als bijdragende of verergerende factor kan echter niet worden uitgesloten.

Het wordt aanbevolen om leverfunctie (serumtransaminasen, bilirubine en alkalinefosfatase) te controleren vóór de start van de behandeling, tweewekelijks gedurende de eerste maand en vervolgens maandelijks (of vaker indien klinisch geïndiceerd). Indien sprake is van een aanhoudende en progressieve stijging in serumtransaminasespiegels dient deferasirox te worden onderbroken.

Deferasirox wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh classificatie C).

Bij patiënten met matig leverfalen (Child-Pugh Class B) moet de dosering significant worden verlaagd gevolgd door geleidelijke verhoging tot een maximum van 50%. Deferasirox moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij deze patiënten.

De farmacokinetiek van deferasirox wordt niet beïnvloed door levertransaminase stijgingen tot 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde.



NOTEREN VAN DE METINGEN VAN SERUMCREATININE, CREATININEKLARING, PROTEÏNURIE, LEVERENZYMEN EN SERUMFERRITINE

Voordat de behandeling met deferasirox wordt gestart, dienen de volgende parameters bepaald te worden:

Serumcreatinine (in tweevoud), creatinineklaring, proteïnurie, leverenzymen en serumferritine.

De resultaten van de metingen van serumcreatinine, creatinineklaring, plasmacystatine C, proteïnurie, serumferritine, levertransaminases, bilirubine en alkalinefosfatase moeten worden genoteerd en regelmatig worden beoordeeld op het verloop in de tijd.



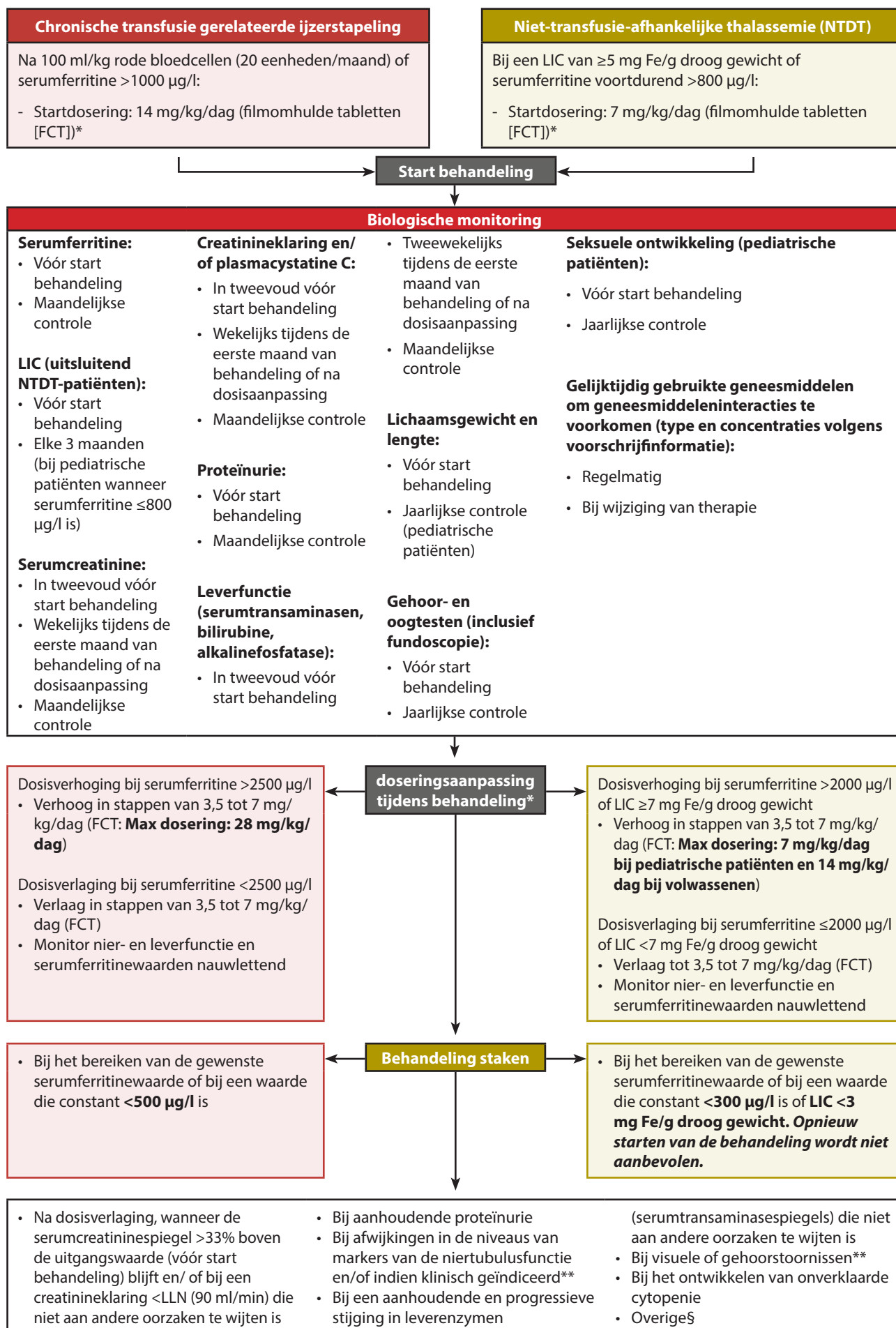
DE NOODZAAK VOOR JAARLIJKSE GEHOOR- EN OOGTESTEN

Gehoorstoornissen (verminderd horen) en visuele stoornissen (lenstroebelingen) zijn gemeld. Het uitvoeren van gehoor- en oogtesten (inclusief fundoscopie) voorafgaand aan de behandeling en daarna met regelmatige tussenpozen (elke 12 maanden) wordt aanbevolen. Indien stoornissen worden geconstateerd tijdens de behandeling, kan dosisverlaging of onderbreking worden overwogen.

OVERZICHT VAN ALLE AANBEVOLEN MONITORING GEDURENDE EN VOOR START VAN DEFERASIROX BEHANDELING

	Bij start behandeling	In de eerste maand na start met deferasirox	Maandelijks	Elke 3 maanden	Jaarlijks
SF	✓		✓		
LIC (bij NTD-patiënten)	✓			✓ (alleen bij pediatrische patiënten als de SF ≤800 µg/l is)	
Serumcreatinine	2x	Wekelijks (ook in de eerste maand na dosisaanpassing)	✓		
Creatinineklaring en/of plasma-cystatine C	✓	Wekelijks (ook in de eerste maand na dosisaanpassing)	✓		
Proteïnurie	✓		✓		
Serumtransaminasen, bilirubine, alkalinefosfatase	✓	Elke 2 weken	✓		
Lichaamsgewicht, lengte en seksuele ontwikkeling (pediatrische patiënten)	✓				✓
Gehoor- en oogtesten (inclusief fundoscopie)	✓				✓

CHECKLIJST VOOR BEHANDELAARS BETREFFENDE DOSERING VAN DEFERASIROX EN BIOLOGISCHE MONITORING



* Zie de SmPC voor meer informatie over het berekenen van de dosis of dosisaanpassingen. Opmerking: bij verandering van deferasirox DT naar deferasirox FCT is een lagere dosis noodzakelijk. Zoals vermeld in de SmPC: Vanwege een verschillend farmacokinetisch profiel, is een 30% lagere dosis van deferasirox FCT nodig in vergelijking met de aanbevolen dosis van deferasirox DTs.

** Dosisverlaging kan ook worden overwogen

§ Zie de SmPC voor informatie over aanpassing/onderbreking van de dosering bij nier- en leverafwijkingen, metabole acidose, SCARs, overgevoeligheidsreacties.

FCT = Filmomhulde tabletten; LIC = Ijzerconcentratie in de lever; NTDT = Niet-transfusie-afhankelijke thalassemie

Aanvullende informatie betreffende deferasirox is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl. De risico minimalisatie materialen zijn beschikbaar op <https://sunpharma.com/the-netherlands-educative-material/>.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb; website www.lareb.nl.

Bijwerkingen moeten worden gemeld. Meldingsformulieren en informatie vindt u op <https://meldformulier.lareb.nl/Forms/ReportForm>. Bijwerkingen moeten ook aan SUN Pharma worden gemeld via drugsafety.europe@sunpharma.com.

Als u een vraag heeft over het product, neem dan contact op met de medische afdeling van SUN Pharma via medinfoeurope@sunpharma.com.

5247715