

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Acnapalen 1 mg/g + 25 mg/g gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g gel bevat:

adapaleen 1 mg (0,1% g/g)

benzoylperoxide, waterhoudend, overeenkomend met 25 mg (2,5% g/g) watervrij benzoylperoxide.

Hulpstoffen met bekend effect:

propyleenglycol (E1520) 40 mg/g (4,00% g/g) en polysorbaten 3 mg/g (0,3% g/g).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel.

Een homogene, witte tot lichtgele, ondoorzichtige gel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is geïndiceerd voor de lokale behandeling van *acne vulgaris* wanneer comedonen, papels en pustels aanwezig zijn (zie rubriek 5.1).

Acnapalen is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 9 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De gel dient éénmaal per dag 's avonds te worden aangebracht op de volledige door acne aangetaste zones, op een schone en droge huid. Een dunne laag gel dient te worden aangebracht met de vingertoppen, waarbij de ogen en de lippen vermeden moeten worden (zie rubriek 4.4).

Indien er irritatie optreedt, moet de patiënt geadviseerd worden niet-comedogene, vochtinbrengende crèmes aan te brengen, minder vaak het geneesmiddel te gebruiken (bvb. om de twee dagen), het gebruik tijdelijk stop te zetten of de behandeling volledig te staken.

De duur van de behandeling wordt bepaald door de arts op basis van de klinische toestand. De eerste tekenen van klinische verbetering treden gewoonlijk op na 1 tot 4 weken behandeling.

De veiligheid en werkzaamheid van adapaleen/benzoylperoxide werden niet bestudeerd bij kinderen jonger dan 9 jaar.

Wijze van toediening:

Uitsluitend voor cutaan gebruik.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om hun handen te wassen na het aanbrengen van het geneesmiddel.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Vrouwen die zwanger willen worden (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Acnapalen mag niet worden aangebracht op een beschadigde huid, ofwel kapotte huid (snij- of schaafwonden), eczemateuze huid of zonverbrande huid.

Acnapalen mag niet in contact komen met de ogen, mond, neusgaten of slijmvliezen. Als het product in het oog terecht komt, moet het oog onmiddellijk met warm water worden gespoeld.

Als een reactie optreedt die gevoeligheid voor een van de componenten van de formule doet vermoeden, moet het gebruik van dit geneesmiddel gestopt worden.

Overmatige blootstelling aan zonlicht of UV-stralen moet vermeden worden.

Acnapalen mag niet in contact komen met gekleurd materiaal, met inbegrip van haar en gekleurde stoffen, aangezien dit kan leiden tot bleken en ontkleuren.

Dit geneesmiddel bevat 40 mg propyleenglycol (E1520) per gram gel, overeenkomend met 4,00% g/g, wat huidirritatie kan veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat polysorbaten, die allergische reacties kunnen veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat tot 2,5 mg benzoëzuur per gram gel, als afbraakproduct van benzoylperoxide. Benzoëzuur kan plaatselijk irritatie veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd.

Uit eerdere ervaring met adapaleen en benzoylperoxide zijn er geen bekende interacties met andere geneesmiddelen die mogelijk op de huid en gelijktijdig met de gel worden gebruikt. Nochtans moet gelijktijdig gebruik van andere retinoïden, benzoylperoxide of andere geneesmiddelen met een gelijkaardige werking vermeden worden. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van cosmetica met afschilferende werking, irriterend of uitdrogend effect, aangezien deze een bijkomend irriterend effect kunnen veroorzaken met dit geneesmiddel.

Absorptie van adapaleen doorheen de menselijke huid is gering (zie rubriek 5.2), waardoor de kans op interactie met systemische geneesmiddelen onwaarschijnlijk is.

De percutane penetratie van benzoylperoxide in de huid is gering en de werkzame stof wordt volledig gemetaboliseerd tot benzoëzuur, dat snel geëlimineerd wordt. Daardoor is de potentiële interactie van benzoëzuur met systemische geneesmiddelen onwaarschijnlijk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Orale retinoïden worden geassocieerd met congenitale abnormaliteiten. Wanneer gebruikt zoals voorgeschreven zullen topicale retinoïden in het algemeen een lage systemische blootstelling hebben vanwege een minimale opname via de huid. Echter, er kunnen individuele factoren zijn (zoals een beschadigde huid, overmatig gebruik) die kunnen bijdragen aan een verhoogde systemische blootstelling.

Zwangerschap

Adapaleen/benzoylperoxide is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn of zwanger willen worden (zie rubriek 4.3).

Er bestaan geen of beperkte gegevens over het topicaal gebruik van adapaleen bij zwangere vrouwen.

Dierproeven met orale toediening wijzen op reproductieve toxiciteit bij hoge systemische blootstelling (zie rubriek 5.3).

De klinische ervaring na lokale toepassing van adapaleen en benzoylperoxide tijdens de zwangerschap is beperkt.

Als dit middel wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt tijdens de behandeling, moet de behandeling worden gestaakt.

Borstvoeding

Overdracht naar dierlijke of menselijke melk na toepassing op de huid van adapaleen en benzoylperoxide gel werd niet bestudeerd.

Er worden geen effecten op zogende kinderen verwacht, aangezien systemische blootstelling aan dit geneesmiddel bij moeders die borstvoeding geven te verwaarlozen is.

Acnapalen kan gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Om contact met de baby te vermijden, dient behandeling op de borst vermeden te worden gedurende de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er werden geen humane vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd met adapaleen/benzoylperoxide gel.

Nochtans werden er geen effecten van adapaleen of benzoylperoxide gezien bij ratten in studies waar de reproductiviteit werd onderzocht (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Acnapalen kan de volgende bijwerkingen ter hoogte van de behandelingsplaats veroorzaken.

Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
Oogaandoeningen	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)*	Ooglidooedeem
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)*	Anafylactische reactie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)*	Gespannen gevoel in de keel, dyspnea
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)	Droge huid, irritatieve contactdermatitis, huidirritatie, branderig gevoel, erytheem, huidexfoliatie (schilfering).
	Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)	Jeuk, zonnebrand
	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)*	Allergische contactdermatitis, zwelling in het gezicht, pijnlijke huid (prikkend gevoel), blaren

		(vesikels), huidverkleuring (hyperpigmentatie en hypopigmentatie), urticaria, brandwond op de toedieningsplaats**.
--	--	--

* Post marketing surveillance data

**De meeste gevallen van “brandwond op de toedieningsplaats” waren oppervlakkige brandwonden, maar gevallen van een tweedegraads brandwond of ernstige brandwonden zijn gemeld.

Indien na toepassing van dit geneesmiddel huidirritatie optreedt, zijn de tekenen van intolerantie (erytheem, droge huid, huidafschilfering, branderig gevoel en pijnlijke huid met inbegrip van prikkeling) in het algemeen van milde tot matige intensiteit met een opstoot tijdens de eerste week en die dan vervolgens spontaan afneemt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Acnapalen is enkel bestemd voor cutaan en éénmaal daags gebruik.

In geval van accidentele inname, dienen er aangepaste symptomatische maatregelen genomen te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-acne preparaten voor topisch gebruik, Retinoïden voor topisch gebruik bij acne

ATC-code: D10AD53

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Acnapalen combineert twee actieve bestanddelen die een verschillend, maar complementair werkingsmechanisme hebben.

- *Adapaleen*: Adapaleen is een chemisch, stabiel derivaat van naftoëzuur met een retinoïdeachtige werking. Biochemische en farmacologische profielstudies tonen aan dat adapaleen werkt op de pathologie van *acne vulgaris*: het is een krachtige modulator van de cellulaire differentiatie en keratinisatie en adapaleen beschikt over anti-inflammatoire eigenschappen. Mechanisch bindt adapaleen zich aan specifieke nucleaire receptoren voor retinoïnezuur. Actueel bewijs wijst erop dat topisch aangebracht adapaleen de differentiatie van folliculair epitheelcellen normaliseert, wat resulteert in een afname van de vorming van microcomedonen. Adapaleen inhibeert de chemotactische (gerichte) en chemokinetische (willekeurige) reacties van menselijke polymorfonucleaire leucocyten in *in vitro* modellen; bovendien verhindert adapaleen het metabolisme van arachidonzuur tot inflammatoire mediators. *In vitro* studies hebben de inhibitie van AP-1 factoren en van de expressie van toll-like 2 receptoren aangetoond. Dit profiel suggereert dat de celgedieerde inflammatoire component van acne verminderd kan worden door adapaleen.

- Benzoylperoxide: Benzoylperoxide heeft een antimicrobiële werking, meer bepaald tegen *Cutibacterium acnes*, die overmatig aanwezig is in de door acne aangetaste haartalgfollikel. Het werkingsmechanisme van benzoylperoxide werd verklaard door de hoge lipofiele activiteit, waardoor het doorheen de epidermis penetreert in de bacteriële membranen en de celmembranen van keratinocyten van de haartalgfollikels. Benzoylperoxide wordt erkend als een effectief breed spectrum antimicrobieel middel voor de behandeling van acne vulgaris. Er werd aangetoond dat het bactericide effect ontstaat door het genereren van vrije radicalen die proteïnen en andere essentiële cellulaire bestanddelen in de wand van de bacteriën oxideren. De minimaal remmende concentratie van benzoylperoxide is bactericide en de doeltreffendheid werd aangetoond bij antibioticagevoelige en antibioticaresistente *C. acnes* stammen. Bijkomend beschikt benzoylperoxide over exfoliatieve en keratolytische eigenschappen.

Klinische werkzaamheid van adapaleen/benzoylperoxide in patiënten vanaf 12 jaar:

De veiligheid en doeltreffendheid van adapaleen/benzoylperoxide gel éénmaal daags aangebracht voor de behandeling van acne vulgaris, werden vastgesteld in twee 12-weeken durende multicentrische, gecontroleerde klinische studies elk met een vergelijkbare opzet, waarbij adapaleen/benzoylperoxide gel vergeleken wordt met zijn individuele actieve componenten; adapaleen en benzoylperoxide en met de vehikel gel bij acnepatiënten. In totaal werden in studie 1 en 2, 2185 patiënten opgenomen. De verdeling van de patiënten in de twee studies was als volgt: ongeveer 49% mannen en 51% vrouwen, 12 jaar of ouder (gemiddelde leeftijd van 18,3 jaar; 12 – 50 jaar), en met 20 tot 50 inflammatoire letsels en 30 tot 100 niet-inflammatoire letsels bij inclusie. De patiënten behandelden hun gelaat en andere door acne aangetaste zones 1x/dag 's avonds.

De criteria voor doeltreffendheid zijn:

- Succespercentage, percentage van patiënten met uitgangswaarde 'letselvrij' en 'bijna letselvrij' in week 12 gebaseerd op de "Investigator's Global Assessment (IGA)";
- Verandering en % verandering vanaf het begin van de studie in week 12; Aantal inflammatoire letsels, Aantal niet-inflammatoire letsels; Totaal aantal letsels

De resultaten betreffende de werkzaamheid worden weergegeven voor elke studie in tabel 1 en de gecombineerde resultaten in tabel 2. Er werd in beide studies aangetoond dat adapaleen/benzoylperoxide doeltreffender is dan de individuele actieve componenten en dan het vehikel. Het netto voordeel (actief bestanddeel min vehikel) van adapaleen/benzoylperoxide was groter dan de som van de netto voordelen van de individuele componenten, wat wijst op een versterking van de therapeutische werking van deze stoffen wanneer ze in een vaste dosiscombinatie worden gebruikt. Zowel in studie 1 als in studie 2 werd consistent een snel effect van adapaleen/benzoylperoxide waargenomen voor de inflammatoire letsels op week 1. Het effect op de niet-inflammatoire letsels (open en gesloten comedonen) was duidelijk tussen de eerste en vierde week van de behandeling. Het voordeel op nodulen bij acne werd niet vastgesteld.

Tabel 1 Klinische werkzaamheid in twee vergelijkende studies

Studie 1				
Studie 1 Week 12 LOCF; ITT	Adapaleen+BPO N=149	Adapaleen N=148	BPO N=149	Vehikel gel N=71
Succes (letselvrij, bijna letselvrij)	41 (27,5%)	23 (15,5%) p=0,008	23 (15,4%) p=0,003	7 (9,9%) p=0,002
Mediaan reductie (% reductie) in				
Aantal inflammatoire letsels	17 (62,8%)	13 (45,7%) p<0,001	13 (43,6%) p<0,001	11 (37,8%) p<0,001
Aantal niet-inflammatoire letsels	22 (51,2%)	17 (33,3%) p<0,001	16 (36,4%) p<0,001	14 (37,5%) p<0,001
Totaal aantal letsels	40 (51,0%)	29 (35,4%) p<0,001	27 (35,6%) p<0,001	26 (31,0%) p<0,001
Studie 2				
Studie 2 Week 12 LOCF; ITT	Adapaleen+BPO N=415	Adapaleen N=420	BPO N=415	Vehikel gel N=418
Succes (letselvrij, bijna letselvrij)	125 (30,1%)	83 (19,8%) p<0,001	92 (22,2%) p=0,006	47 (11,3%) p<0,001

Mediaan reductie (% reductie) in				
Aantal inflammatoire letsels	16 (62,1%)	14 (50,0%) p<0,001	16 (55,6%) p=0,068	10 (34,3%) p<0,001
Aantal niet-inflammatoire letsels	24 (53,8%)	22 (49,1%) p=0,048	20 (44,1%) p<0,001	14 (29,5%) p<0,001
Totaal aantal letsels	45 (56,3%)	39 (46,9%) p=0,002	38 (48,1%) p<0,001	24 (28,0%) p<0,001

Tabel 2 Klinische werkzaamheid in gecombineerde vergelijkende studies

	Adapaleen+BPO N=564	Adapaleen N=568	BPO N=564	Vehikel gel N=489
Succes (letselvrij, bijna letselvrij)	166 (29,4%)	106 (18,7%)	115 (20,4%)	54 (11,1%)
Mediaan reductie (% reductie) in				
Aantal inflammatoire letsels	16,0 (62,1)	14,0 (50,0)	15,0 (54,0)	10,0 (35,0)
Aantal niet-inflammatoire letsels	23,5 (52,8)	21,0 (45,0)	19,0 (42,5)	14,0 (30,7)
Totaal aantal letsels	41,0 (54,8)	34,0 (44,0)	33,0 (44,9)	23,0 (29,1)

Klinische werkzaamheid van adapaleen/benzoylperoxide in kinderen van 9 tot 11 jaar

Gedurende een pediatrische klinische studie, werden 285 kinderen met acne vulgaris, leeftijd 9 – 11 jaar (53% van de onderzochten was 11 jaar, 33% was 10 jaar en 14% was 9 jaar) met een score van 3 (matig) op de IGA schaal en een minimum van 20, maar niet meer dan 100 totaal letsels (Niet-rtoir en/of Inflammatoir) op het gezicht (inclusief de neus) bij inclusie, behandeld met adapaleen/benzoylperoxide gel 1 maal daags gedurende 12 weken.

De studie concludeert dat de werkzaamheid en veiligheidsprofielen van adapaleen/benzoylperoxide gel bij de behandeling van gezichtsacne in deze specifieke jongere leeftijdsgroep consistent zijn met de resultaten van andere pivotale studies in personen met acne vulgaris vanaf 12 jaar, die significante werkzaamheid aantonen met een acceptabele tolerantie. Een aanhoudend vroeg behandelingseffect van adapaleen/benzoylperoxide gel vergeleken met de Vehikel gel werd consequent vastgesteld voor alle letsels (Inflammatoir, Niet-inflammatoir, en Totaal) op Week 1 en aanhoudend tot Week 12.

Studie 3		
Week 12 LOCF; ITT	Adapaleen+BPO N=142	Vehikel gel N=143
Succes (letselvrij, bijna letselvrij)	67 (47,2%)	22 (15,4%)
Mediaan reductie (% reductie) in		
Aantal inflammatoire letsels	6 (62,5%)	1 (11,5%)
Aantal niet-inflammatorie letsels	19 (67,6%)	5 (13,2%)
Totaal aantal letsels	26 (66,9%)	8 (18,4%)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische (FK) eigenschappen van adapaleen/benzoylperoxide gel zijn gelijkaardig aan het FK profiel van adapaleen 0,1% gel alleen.

In een klinische FK-studie van 30 dagen met acnepatiënten die behandeld werden met de vaste-combinatiegel of met een formule van adapaleen 0,1% (als vehikel: de vastecombinatiegel), in gemaximaliseerde omstandigheden (toepassing van 2 g gel per dag), was adapaleen niet kwantificeerbaar in de meeste plasmastalen (kwantificeringsgrens 0,1 ng/ml). In twee bloedstalen van proefpersonen die met adapaleen/benzoylperoxide werden behandeld en in drie bloedstalen van proefpersonen die met adapaleen 0,1% gel werden behandeld werden lage gehalten aan adapaleen (C_{max} tussen 0,1 en 0,2 ng/ml) gemeten. De hoogste adapaleen AUC 0-24h bepaald in de vaste-combinatiegroep bedroeg 1,99 ng.h/ml.

Deze resultaten zijn vergelijkbaar met de resultaten van de vorige klinische FK-studies met verschillende adapaleen 0,1% formuleringen, die constant lage systemische blootstelling aan adapaleen aantoonde.

De percutane penetratie van benzoylperoxide is gering; wanneer het wordt aangebracht op de huid wordt het volledig omgezet in benzoëzuur dat snel wordt geëlimineerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, fototoxiciteit of carcinogeen potentieel.

Onderzoek naar reproductietoxiciteit na orale en dermale toediening van adapaleen werd uitgevoerd bij ratten en konijnen. Bij hoge systemische blootstelling werd een teratogeen effect vastgesteld (orale dosissen van 25 mg/kg/dag). Bij lagere blootstelling (dermale dosering van 6 mg/kg/dag) werd een afwijkend aantal ribben of wervels waargenomen.

Dierproeven met adapaleen/benzoylperoxide gel bestaan uit studies over de lokale tolerantie en studies over de toxiciteit bij herhaalde dermale dosissen op ratten, honden en dwergvarkentjes (tot 13 weken) waarbij lokale irritatie en een mogelijke sensibilisatie werden aangetoond, zoals verwacht voor een combinatiepreparaat met benzoylperoxide. De systemische blootstelling van adapaleen na herhaalde dermale toediening van de vaste combinatie bij dieren is zeer laag en komt overeen met de klinische farmacokinetische gegevens.

Benzoylperoxide wordt in de huid snel en volledig omgezet in benzoëzuur, en wordt na absorptie via de urine uitgescheiden. De systemische blootstelling is gering.

De reproductieve toxiciteit van adapaleen werd getest via de orale weg bij ratten voor vruchtbaarheid.

Er waren geen nadelige effecten op de reproductieve prestatie en vruchtbaarheid, F1 nakomelingen, groei en ontwikkeling van de zuigeling, en de daaropvolgende reproductieve prestatie na de behandeling met oraal adapaleen bij doseringen tot 20 mg/kg/dag.

Een toxiciteitsstudie naar reproductie en ontwikkeling die werd uitgevoerd bij ratten die werden blootgesteld aan orale doseringen benzoylperoxide tot 1000 mg/kg/dag (5mL/kg) toonde aan dat benzoylperoxide geen teratogeniciteit induceerde noch effecten had op de reproductieve functies bij doseringen tot 500 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol (E1520)

Glycerol

Sepineo P600

Poloxameer 124

Dinatriumedetaat

Natriumdocusaat

Gezuiverd water

Sepineo P600 is een coprocessed hulpstof bestaande uit:

copolymeer van acrylamide en van natriumacryloyldimethyltauraat (1:1), isohexadecaan, polysorbaat 80 (E433), sorbitanoleaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Houdbaarheid tijdens gebruik (na eerste opening): 6 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte HDPE/LLDPE kunststof tubes met een witte HDPE kop, voorzien van een aluminium afpelbare verzegeling en afgesloten met een witte polypropyleen schroefdop.

Een tube van 30 g

Een tube van 45 g

Een tube van 60 g

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

LABORATOIRES BAILLEUL S.A.
14-16, AVENUE PASTEUR
L-2310 LUXEMBOURG
LUXEMBURG

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE664985

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/09/2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 03/2026.