

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Diovan[®] 80, 80 mg filmomhulde tabletten
Diovan[®] 160, 160 mg filmomhulde tabletten
Diovan[®] 320, 320 mg filmomhulde tabletten

valsartan

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Diovan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Diovan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit middel bevat de werkzame stof valsartan en behoort tot een groep geneesmiddelen die angiotensine-II-receptorantagonisten wordt genoemd die helpen om een hoge bloeddruk onder controle te houden. Angiotensine II is een lichaamseigen stof die zorgt dat de bloedvaten zich vernauwen en die daardoor een stijging van de bloeddruk veroorzaakt. Dit middel blokkeert het effect van angiotensine II. Als gevolg hiervan ontspannen de bloedvaten zich en wordt de bloeddruk verlaagd.

Diovan 80 mg en 160 mg filmomhulde tabletten **kunnen voor drie verschillende aandoeningen worden gebruikt:**

- **voor de behandeling van hoge bloeddruk bij volwassenen en bij kinderen en jongvolwassenen in de leeftijd van 6 tot 18 jaar.** Hoge bloeddruk verhoogt de belasting van het hart en de slagaders. Als dit niet wordt behandeld, kan dit de bloedvaten van hersenen, hart en nieren beschadigen wat kan resulteren in een beroerte, hartfalen of nierfalen. Hoge bloeddruk verhoogt het risico op een hartaanval. Het verlagen van uw bloeddruk tot normale waarde, verkleint het risico op het ontwikkelen van deze aandoeningen.
- **voor de behandeling van volwassen patiënten die recent een hartaanval hebben gehad** (myocardinfarct). 'Recent' betekent hier tussen de 12 uur en 10 dagen geleden.
- **voor de behandeling van symptomatisch hartfalen bij volwassen patiënten.** Dit middel wordt gebruikt wanneer een groep van geneesmiddelen die angiotensineconverterend enzymremmers (ACE-remmers) wordt genoemd (geneesmiddelen die gebruikt worden om hartfalen te behandelen), niet gebruikt kunnen worden. Het kan ook worden gebruikt samen met ACE-remmers, wanneer andere geneesmiddelen voor de behandeling van hartfalen niet kunnen worden gebruikt.
Tot de verschijnselen van hartfalen horen kortademigheid en zwelling van voeten en benen als gevolg van vochtophoping. De oorzaak hiervan is dat de hartspier niet hard genoeg kan pompen om het hele lichaam van het benodigde bloed te voorzien.

Diovan 320 mg filmomhulde tabletten **kunnen worden gebruikt**

- **voor de behandeling van hoge bloeddruk bij volwassenen en bij kinderen en jongvolwassenen in de leeftijd van 6 tot 18 jaar.** Hoge bloeddruk verhoogt de belasting van het hart en de slagaders. Als dit niet wordt behandeld, kan dit de bloedvaten van hersenen, hart en nieren beschadigen wat kan resulteren in een beroerte, hartfalen of nierfalen. Hoge bloeddruk verhoogt het risico op een hartaanval. Het verlagen van uw bloeddruk tot normale waarden verkleint het risico op het ontwikkelen van deze aandoeningen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- als u **allergisch** (overgevoelig) bent voor valsartan of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- als u een **ernstige leveraandoening** heeft
- als u **langer dan 3 maanden zwanger bent** (ook eerder in de zwangerschap is het beter om dit middel niet te gebruiken) – zie de rubriek over zwangerschap.
- als u diabetes of een verminderde nierfunctie heeft en u wordt behandeld met een bloeddrukverlagend geneesmiddel dat aliskiren bevat.

Als een van de hierboven genoemde situaties voor u geldt, neem dan contact op met uw arts en neem dit middel niet in.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt

- als u een leveraandoening heeft.
- als u een ernstige nieraandoening heeft of als u gedialyseerd moet worden.
- als u lijdt aan een vernauwing van de nierslagader.
- als u recent een niertransplantatie heeft ondergaan (een nieuwe nier heeft gekregen).
- als u een ernstige hartziekte heeft anders dan hartfalen of een hartaanval.
- als u ooit last heeft gehad van zwelling van de tong en van het gezicht veroorzaakt door een allergische reactie genaamd angio-oedeem bij het gebruik van een ander geneesmiddel (waaronder ACE-remmers). Vertel dit aan uw arts. Wanneer u deze symptomen krijgt als u Diovan gebruikt, moet u direct stoppen met het gebruik van Diovan en het daarna nooit meer innemen. Zie ook rubriek 4, “Mogelijke bijwerkingen”.
- als u geneesmiddelen gebruikt die de hoeveelheid kalium in uw bloed verhogen. Hieronder vallen ook kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangers, kaliumsparende geneesmiddelen en heparine. Het kan nodig zijn om van tijd tot tijd de hoeveelheid kalium in uw bloed te laten controleren.
- als u lijdt aan aldosteronisme. Dit is een ziekte waarbij uw bijniere te veel van het hormoon aldosteron produceren. Als dit bij u het geval is, dan wordt het gebruik van dit middel afgeraden.
- als u veel vocht heeft verloren (dehydratie) wat werd veroorzaakt door diarree, braken of door het gebruik van hoge doses plasmiddelen (diuretica).
- als u een van de volgende geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk gebruikt:
 - een “ACE-remmer” (bijv. enalapril, lisinopril, ramipril), in het bijzonder als u aan diabetes gerelateerde nierproblemen heeft.
 - aliskiren
 - als u behandeld wordt met een ACE-remmer samen met bepaalde andere geneesmiddelen om uw hartfalen te behandelen, mineralocorticoïd receptor antagonist (MRA) genoemd (bijvoorbeeld spironolacton, eplerenon) of bètablokkers (bijvoorbeeld metoprolol).
- vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zwanger zou kunnen worden). Het gebruik van dit middel wordt tijdens de eerste maanden van de zwangerschap niet aanbevolen, en mag niet worden gebruikt als u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het ernstig letsel bij uw baby kan veroorzaken als u het in die periode gebruikt (zie de rubriek over zwangerschap).

Uw arts zal mogelijk regelmatig uw nierfunctie, bloeddruk en de hoeveelheid elektrolyten (bv. kalium) in uw bloed controleren.

Zie ook de informatie in rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Diovan nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het effect van de behandeling kan worden beïnvloed als Diovan tegelijkertijd met bepaalde andere geneesmiddelen wordt ingenomen. Het kan noodzakelijk zijn om de dosis aan te passen, om andere voorzorgsmaatregelen te nemen of in sommige gevallen om te stoppen met het innemen van een van de geneesmiddelen. Dit geldt zowel voor geneesmiddelen op voorschrift als voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen, met name:

- **andere geneesmiddelen die de bloeddruk verlagen**, met name **plasmiddelen** (diuretica), ACE-remmers (zoals enalapril, lisinopril, etc.) of aliskiren (zie ook de informatie in rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?” en “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).
- **geneesmiddelen die de hoeveelheid kalium in uw bloed verhogen**. Hieronder vallen ook kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangers, kaliumsparende geneesmiddelen en heparine.
- **bepaalde soorten pijnstillers** die niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (**NSAID's**) worden genoemd.
- sommige antibiotica (rifamycine groep), een geneesmiddel dat gebruikt wordt om te beschermen tegen afstoting van transplantaten (ciclosporine) of een antiretroviraal geneesmiddel dat gebruikt wordt om HIV/AIDS infectie te behandelen (ritonavir). Deze geneesmiddelen kunnen het effect van Diovan versterken.
- **lithium**, een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij de behandeling van bepaalde psychische ziekten.

Als aanvulling hierop:

- als u **wordt behandeld na een hartaanval** wordt de combinatie met **ACE-remmers** (geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van een hartaanval) niet aanbevolen.
- als u **wordt behandeld voor hartfalen**, wordt de drievoudige combinatie met **ACE-remmers en andere geneesmiddelen om uw hartfalen te behandelen, mineralocorticoïd receptor antagonist (MRA) genoemd (bijvoorbeeld spironolacton, eplerenon) of bètablokkers** (bijvoorbeeld metoprolol), niet aanbevolen.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Vertel het aan uw arts als u denkt dat u zwanger bent (of zwanger zou kunnen worden)**. Uw arts zal u normaal gesproken adviseren te stoppen met het gebruik van dit middel voordat u zwanger wordt, of zodra u weet dat u zwanger bent, en zal u adviseren om een ander geneesmiddel te nemen in plaats van dit middel. Het gebruik van dit middel wordt tijdens de eerste maanden van de zwangerschap niet aanbevolen, en het mag niet worden gebruikt als u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het bij gebruik na de derde maand van de zwangerschap ernstig letsel bij uw baby kan veroorzaken.
- **Licht uw arts in als u borstvoeding geeft of wilt starten met het geven van borstvoeding**. Het gebruik van dit middel wordt niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven. Uw arts kan een andere behandeling voor u kiezen als u borstvoeding wilt geven, met name als uw baby pasgeboren is, of te vroeg werd geboren.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zorg ervoor dat u weet hoe u op dit middel reageert voordat u een auto bestuurt, machines bedient of andere taken verricht waarvoor concentratie nodig is. Zoals veel andere geneesmiddelen die gebruikt worden ter behandeling van hoge bloeddruk, kan Diovan duizeligheid veroorzaken en het concentratievermogen beïnvloeden.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld om het beste resultaat te krijgen en het risico op bijwerkingen te verkleinen. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Mensen met een hoge bloeddruk merken hier vaak weinig van. De meesten voelen zich redelijk normaal. Daarom is het nog belangrijker dat u zich aan de afspraken met uw arts houdt, ook als u zich goed voelt.

De aanbevolen doseringen zijn niet allemaal mogelijk met dit product, echter zijn er ook producten met een lagere sterkte dan 80 mg beschikbaar.

Volwassen patiënten met hoge bloeddruk: de aanbevolen dosering is 80 mg per dag. In sommige gevallen kan uw arts u een hogere dosis voorschrijven (bijv. 160 mg of 320 mg). Hij kan het gebruik van dit middel ook combineren met een aanvullend geneesmiddel (bv. een diureticum).

Kinderen en jongvolwassenen in de leeftijd van 6 tot 18 jaar met hoge bloeddruk

Bij patiënten die minder dan 35 kg wegen is de aanbevolen startdosering 40 mg eenmaal per dag. Bij patiënten die 35 kg of meer wegen is de aanbevolen startdosering 80 mg eenmaal per dag. In sommige gevallen kan uw arts een hogere dosis voorschrijven (de dosis kan verhoogd worden tot 160 mg en tot een maximum van 320 mg).

Voor kinderen die geen tabletten kunnen doorslikken, wordt het gebruik van Diovan drank aanbevolen.

Volwassen patiënten na een recente hartaanval: na een hartaanval wordt de behandeling over het algemeen al na 12 uur gestart, gewoonlijk met een lage dosis van tweemaal daags 20 mg. U krijgt een dosis van 20 mg door een tablet van 40 mg doormidden te breken. Uw arts verhoogt deze dosis gedurende een aantal weken geleidelijk tot een maximum van tweemaal daags 160 mg. De uiteindelijke dosis hangt af van wat u - als individuele patiënt - kunt verdragen. Dit middel kan tegelijkertijd met een andere behandeling voor een hartaanval worden gegeven en uw arts besluit welke behandeling voor u geschikt is.

Volwassen patiënten met hartfalen: de behandeling start over het algemeen met tweemaal daags 40 mg. Uw arts verhoogt deze dosis gedurende een aantal weken geleidelijk tot een maximum van tweemaal daags 160 mg. De uiteindelijke dosis hangt af van wat u - als individuele patiënt - kunt verdragen.

Dit middel kan tegelijkertijd met een andere behandeling voor hartfalen worden gegeven en uw arts besluit welke behandeling voor u geschikt is.

U kunt dit middel met of zonder voedsel innemen. Slik dit middel in zijn geheel door met een glas water.

Neem dit middel elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u zich erg duizelig voelt en/of het gevoel heeft dat u flauwvalt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts en ga liggen. Wanneer u per ongeluk te veel tabletten van dit middel heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of het ziekenhuis.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten om een dosis in te nemen, neem deze dan in zodra u eraan denkt. Als het echter al bijna tijd is voor uw volgende dosis, sla de gemiste dosis dan over.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u stopt met uw behandeling met dit middel kan uw ziekte verergeren. Stop niet met het gebruik van uw geneesmiddel tenzij uw arts dat zegt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en onmiddellijke medische zorg is nodig:

Raadpleeg onmiddellijk uw arts als u symptomen van angio-oedeem (een bepaalde allergische reactie) ervaart, zoals:

- zwelling in het gezicht, van de lippen, de tong of de keel
- problemen met ademen of slikken
- galbulten en jeuk

Als u een van deze klachten krijgt, stop dan met het gebruik van dit middel en neem direct contact op met uw arts (zie ook rubriek 2 “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).

Andere bijwerkingen zijn:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen):

- duizeligheid
- lage bloeddruk met of zonder verschijnselen als duizeligheid en flauwvallen bij het opstaan
- verminderde nierfunctie (tekenen van een nierstoomis)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 mensen):

- angio-oedeem (zie sectie “Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en onmiddellijke medische zorg is nodig”)
- plotseling bewustzijnsverlies (syncope)
- een draaiend gevoel (vertigo)
- een ernstig verminderde nierfunctie (tekenen van acuut nierfalen)
- spierspasmen, abnormaal hartritme (tekenen van hyperkaliëmie)
- kortademigheid, problemen met ademen tijdens liggen, zwelling van de voeten of benen (tekenen die duiden op hartfalen)
- hoofdpijn
- hoesten
- buikpijn
- misselijkheid
- diarree
- vermoeidheid
- zwakte

Niet bekend (op basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld):

- blaarvorming van de huid (verschijnsel van bulleuze dermatitis)

- allergische reacties met huiduitslag, jeuk en galbulten; verschijnselen van koorts, gezwollen gewrichten en gewrichtspijn, spierpijn, gezwollen lymfeklieren en/of griepachtige verschijnselen kunnen voorkomen (tekenen van serumziekte)
- paarsrode vlekken, koorts, jeuk (verschijnselen van een ontsteking van de bloedvaten, wat vasculitis wordt genoemd)
- ongewone bloeding of blauwe plekken (verschijnselen van trombocytopenie)
- spierpijn (myalgie)
- koorts, pijnlijke keel of mondzweren als gevolg van infecties (verschijnselen die duiden op een laag aantal witte bloedcellen, ook wel neutropenie genoemd)
- daling van de hemoglobine waarde en daling van het percentage rode bloedcellen in het bloed (wat in ernstige gevallen tot bloedarmoede kan leiden)
- stijging van de kaliumwaarden in het bloed (wat in ernstige gevallen spierspasmen en een abnormaal hartritme kan veroorzaken)
- verhoging van de leverfunctiewaarden (wat op leverbeschadiging kan duiden), inclusief een stijging van de bilirubine waarden in het bloed (wat in ernstige gevallen een gele huid en geel oogwit kan veroorzaken)
- stijging van de ureumwaarde in uw bloed en van de creatinine waarde in uw serum (wat op een abnormale nierfunctie kan wijzen)
- lage natriumwaarde in uw bloed (wat kan leiden tot vermoeidheid, verwarring, spiertrekkingen en/of stuip trekkingen in ernstige gevallen)

De frequentie van sommige bijwerkingen kan afhankelijk zijn van uw conditie. Zo werden bijvoorbeeld bijwerkingen als duizeligheid en een verminderde nierfunctie minder vaak gezien bij volwassen patiënten die voor een hoge bloeddruk werden behandeld dan bij volwassen patiënten die voor hartfalen of na een recente hartaanval werden behandeld.

Bijwerkingen bij kinderen en jongvolwassenen zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen geconstateerd zijn.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking is beschadigd of tekenen van misbruik vertoont.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is valsartan.
80 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg valsartan
160 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 160 mg valsartan
320 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 320 mg valsartan
- De andere stoffen in dit middel zijn cellulose (microkristallijn), crospovidon type A, siliciumdioxide (colloïdaal, watervrij) en magnesiumstearaat.
- De tabletomhulling bevat hypromellose, titaandioxide (E171), macrogol 8000, rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172) en zwart ijzeroxide (E172, alleen 160 mg en 320 mg).

Hoe ziet Diovan eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Diovan 80, 80 mg filmomhulde tabletten zijn lichtrode, ronde tabletten met een deelstreep aan één zijde. Zij hebben de letters “D” aan de ene zijde van de breukstreep en “V” aan de andere zijde van de breukstreep en “NVR” op de achterkant van de tablet. De breukstreep is er om de tablet te kunnen breken als u problemen heeft de hele tablet door te slikken. De tablet kan niet worden gedeeld in gelijke doses.

Diovan 160, 160 mg filmomhulde tabletten zijn grijs-oranje, ovale tabletten met een deelstreep aan één zijde. Zij hebben de letters “DX” aan de ene zijde van de breukstreep en “DX” aan de andere zijde van de breukstreep en “NVR” op de achterkant van de tablet. De breukstreep is er om de tablet te kunnen breken als u problemen heeft de hele tablet door te slikken. De tablet kan niet worden gedeeld in gelijke doses.

Diovan 320, 320 mg filmomhulde tabletten zijn grijs-violette, ovale tabletten met schuin aflopende randen en een breukstreep aan één zijde. Zij hebben de letters “DC” aan de ene zijde van de breukstreep en “DC” aan de andere zijde van de breukstreep en “NVR” op de achterkant van de tablet. De breukstreep is er om de tablet te kunnen breken als u problemen heeft de hele tablet door te slikken. De tablet kan niet worden gedeeld in gelijke doses.

De tabletten worden geleverd in blisterverpakkingen van 7, 14, 28, 30, 56, 90 of 98 tabletten en in kalenderverpakkingen van 14, 28, 56, 98 of 280 tabletten. Geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen van 56x1, 98x1 of 280x1 tabletten zijn ook verkrijgbaar.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Novartis Pharma B.V.
Haaksbergweg 16
1101 BX Amsterdam
Tel: 088 - 04 52 111

Fabrikant

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito, 131
80058 Torre Annunziata / NA
Italië

In het Register van Geneesmiddelen ingeschreven onder:

Diovan 80, 80 mg filmomhulde tabletten **RVG 26939**

Diovan 160, 160 mg filmomhulde tabletten **RVG 26940**
Diovan 320, 320 mg filmomhulde tabletten **RVG 34472**

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit medicijn contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Dit medicijn is geregistreerd in lidstaten van de Europese Economische Ruimte onder de volgende namen:

België, Luxemburg:	Diovane
Bulgarije, Cyprus, Duitsland, Estland, Finland, Griekenland, Hongarije, Ierland, Kroatië, Letland, Litouwen, Malta, Nederland, Noorwegen, Oostenrijk, Polen, Portugal, Roemenië, Slovenië, Spanje, Zweden:	Diovan
Frankrijk, Italië:	Tareg
Spanje:	Diovan Cardio

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in september 2021