

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DONEPEZIL ARROW GENERIQUES 5 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de donépézil5 mg

(correspondant à 4,56 mg de donépézil base)

Pour un comprimé pelliculé

Excipients : lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Le donépézil est indiqué dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères.

4.2. Posologie et mode d'administration

Adulte – Sujets âgés :

Le traitement doit être instauré à la dose de 5 mg par jour (en prise unique). Ce médicament doit être administré par voie orale, le soir, avant le coucher. La posologie de 5 mg/jour, sera maintenue pendant au moins 1 mois, durée nécessaire à l'évaluation des premières réponses cliniques au traitement et à l'atteinte de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques. En fonction des résultats cliniques observés après 1 mois de traitement à la dose de 5 mg/jour, la dose de ce médicament pourra être augmentée à 10 mg/jour (en une prise par jour). La posologie quotidienne maximale recommandée est de 10 mg. Les posologies supérieures à 10 mg/jour n'ont pas été étudiées dans les études cliniques.

Le traitement doit être initié et supervisé par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Le diagnostic sera porté en accord avec les critères en vigueur (par exemple DSM IV, ICD 10). Le traitement par le donépézil ne doit être entrepris qu'en présence d'un proche pouvant s'assurer régulièrement de la prise du médicament par le patient. Le traitement d'entretien peut être poursuivi tant que le bénéfice existe pour le patient. En conséquence, le bénéfice clinique doit être réévalué de façon régulière. La réponse individuelle au traitement n'est pas prévisible.

A l'arrêt du traitement il a été observé une réduction progressive des effets bénéfiques produits par le donépézil.

Insuffisance rénale et hépatique :

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la clairance du chlorhydrate de donépézil n'étant pas modifiée, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, en raison d'une possible augmentation de l'exposition au donépézil (voir rubrique 5.2), l'augmentation posologique devra être adaptée en fonction de la tolérance individuelle au produit. Il n'existe pas de données chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

Enfant :

L'utilisation du donépézil chez l'enfant n'est pas recommandée.

4.3. Contre-indications

Le donépézil est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au chlorhydrate de donépézil, aux dérivés de la pipéridine ou à l'un des excipients du produit.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de donépézil chez des patients au stade sévère de la maladie d'Alzheimer ou souffrant d'autres types de démence ou d'autres formes de troubles de la mémoire (par exemple, déclin cognitif lié à l'âge) n'a pas été étudiée.

Anesthésie :

Le donépézil, comme tout inhibiteur de la cholinestérase, peut majorer la relaxation musculaire induite par les traitements du type succinylcholine lors d'anesthésies.

Troubles cardio-vasculaires :

En raison de leur activité pharmacologique, les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent avoir des effets vagotoniques sur le rythme cardiaque (par exemple, bradycardie). Leur incidence peut être particulièrement élevée chez les patients présentant une maladie du sinus ou d'autres anomalies de la conduction supra-ventriculaire telles qu'un bloc sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire.

Il a été rapporté des cas de syncope et de convulsions. Lors de l'examen de ces patients la possibilité de bloc cardiaque ou de pauses sinusales prolongées doit être envisagée.

Troubles gastro-intestinaux :

Les patients présentant un risque particulier d'ulcère, comme par exemple ceux ayant des antécédents de maladie ulcéreuse ou recevant un traitement concomitant par des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), doivent faire l'objet d'une surveillance symptomatique attentive. Cependant, les études cliniques conduites avec le donépézil n'ont pas montré d'augmentation de l'incidence des ulcères ou des saignements gastro-intestinaux comparativement au placebo.

Troubles génito-urinaires :

Bien que non observée lors des études conduites avec le donépézil, les cholinomimétiques peuvent induire une rétention urinaire.

Troubles neurologiques :

Convulsions : les cholinomimétiques sont décrits comme potentiellement responsables de crises convulsives généralisées. Toutefois, les convulsions peuvent aussi être une manifestation de la maladie d'Alzheimer.

Les cholinomimétiques peuvent avoir le potentiel d'exacerber ou d'induire des symptômes extra-pyramidaux.

Troubles broncho-pulmonaires :

Du fait de leur activité cholinomimétique, les inhibiteurs de la cholinestérase doivent être prescrits avec précaution chez les malades présentant des antécédents d'asthme ou de maladie broncho-pulmonaire obstructive.

L'administration concomitante de donépézil et d'autres inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, d'agonistes ou d'antagonistes du système cholinergique est à éviter.

Insuffisance hépatique sévère :

Il n'existe pas de données chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

Mortalité au cours des études menées dans la démence vasculaire :

Trois études cliniques d'une durée de six mois ont été menées chez des patients répondant aux critères NINDS-AIREN de démence vasculaire (DVA) probable ou possible. Les critères NINDS-AIREN sont conçus pour identifier les patients dont la démence serait uniquement liée à des causes vasculaires et exclure les patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer.

Dans la première étude, le taux de mortalité était de 2/198 (1,0 %) sous chlorhydrate de donépézil 5 mg, 5/206 (2,4 %) sous chlorhydrate de donépézil 10 mg et 7/199 (3,5 %) sous placebo. Dans la deuxième étude, les taux de mortalité étaient de 4/208 (1,9 %) sous chlorhydrate de donépézil 5 mg, 3/215 (1,4 %) sous chlorhydrate de donépézil 10 mg et 1/193 (0,5 %) sous placebo. Dans la troisième étude, les taux de mortalité étaient de 11/648 (1,7 %) sous chlorhydrate de donépézil 5 mg et 0/316 (0 %) sous placebo. Le taux de mortalité dans les trois études réunies était plus élevé dans le groupe donépézil (1,7 %) que dans le groupe placebo (1,1 %) ; cette différence n'était toutefois pas statistiquement significative. Il apparaît que la majorité des décès chez les patients recevant soit le donépézil soit le placebo résultaient des causes vasculaires diverses, ce qui était prévisible dans cette population âgée souffrant de pathologies vasculaires préexistantes. Une analyse de tous les événements vasculaires graves ayant ou non entraîné un décès n'a pas montré de différence sur leur taux de survenue entre le groupe de donépézil et le groupe placebo.

Dans les études menées avec le chlorhydrate de donépézil dans la maladie d'Alzheimer d'une part (n = 4146) et dans l'ensemble des démences, y compris les démences vasculaires d'autre part (n total = 6888), le taux de mortalité dans les groupes placebo était plus élevé que dans les groupes donépézil.

Liées aux excipients

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose.

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

Le donépézil et/ou ses métabolites n'inhibent pas le métabolisme de la théophylline, de la warfarine, de la cimétidine ou de la digoxine chez l'homme. Le métabolisme du donépézil n'est pas modifié par l'administration concomitante de digoxine ou de cimétidine. Les études *in vitro* ont montré que le système de cytochrome P450 (isoenzyme 3A4 et dans une moindre mesure 2D6) est impliqué dans le métabolisme du donépézil.

Les études d'interactions médicamenteuses *in vitro* ont montré que le kétoconazole et la quinidine, inhibiteurs du CYP3A4 et 2D6 respectivement, inhibent le métabolisme du donépézil. En conséquence ceux-ci et les autres inhibiteurs du CYP3A4, comme l'itraconazole et l'érythromycine, et les inhibiteurs du CYP2D6, comme la fluoxétine, pourraient inhiber le métabolisme du donépézil. Dans une étude chez le volontaire sain, les concentrations moyennes en donépézil ont été augmentées de 30 % environ par le kétoconazole. Les inducteurs enzymatiques comme la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine et l'alcool peuvent diminuer les concentrations de donépézil. En l'absence de données quant à l'amplitude de ces effets inducteurs ou inhibiteurs, de telles associations médicamenteuses sont à utiliser avec précaution. Le donépézil peut modifier l'activité d'autres traitements anticholinergiques.

Il peut également se produire une potentialisation de l'activité cholinergique lors de la prise concomitante de produits tels que la succinylcholine, d'autres agents bloquant le système neuro-musculaire ou d'agonistes cholinergiques ou de bêta-bloquants ayant une action sur la conduction cardiaque.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

On ne dispose pas de données sur l'administration du donépézil chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'effet tératogène mais ont mis en évidence une toxicité péri et post-natale (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

Ce médicament ne doit pas être prescrit pendant la grossesse à moins d'être clairement nécessaire.

Allaitement

Le donépézil est excrété dans le lait maternel chez le rat. Le passage du donépézil dans le lait maternel n'est pas documenté et il n'y a pas d'étude chez la femme allaitante. En conséquence, les femmes qui reçoivent du donépézil ne doivent pas allaiter.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le donépézil a une influence mineure à modérée sur la capacité à la conduite automobile et à utiliser des machines.

La maladie d'Alzheimer peut être à l'origine d'une altération de l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. De plus le donépézil peut induire une fatigue, des vertiges et des crampes musculaires, notamment lors de l'instauration ou de l'augmentation posologique. L'aptitude à poursuivre la conduite automobile ou l'utilisation de machines complexes des patients atteints de la maladie d'Alzheimer traités par donépézil doit être régulièrement évaluée par le médecin traitant.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus souvent observés ont été : diarrhées, crampes musculaires, fatigue, nausées, vomissements et insomnie.

Les effets indésirables qui ont été rapportés plus d'une fois sont classés ci-dessous par système-organe et par fréquence comme définies ci-après : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), très rares ($< 1/10000$), et fréquence inconnue (impossible de l'estimer avec les données disponibles).

| Système-organe | Très fréquents | Fréquents | Peu fréquents | Rares |
|-------------------------------|--------------------|--|--|--|
| Infections | | Rhume | | |
| Métabolisme et nutrition | | Anorexie | | |
| Psychiatrie | | Hallucinations** Agitation** Agressivité** | | |
| Système Nerveux | | Syncope Vertiges Insomnie | Convulsions | Symptômes extra-pyramidaux |
| Cardiaque | | | Bradycardie | Bloc sino-auriculaire Bloc auriculo-ventriculaire |
| Gastro-intestinal | Diarrhée Nausée | Vomissements Troubles abdominaux | Hémorragies gastro-intestinales Ulcère gastrique et duodéal | |
| Hépto-biliaire | | | | Atteinte hépatique incluant hépatites*** |
| Peau et phanères | | Rash Prurit | | |
| Musculo-squelettique | | Crampes musculaires | | |
| Uro-génital | | Incontinence urinaire | | |
| Généraux | Céphalée | Fatigue Douleurs | | |
| Examen biologique | | | Légère augmentation des concentrations sériques en créatinine kinase musculaire | |
| Traumatisme et empoisonnement | | Accident | | |

* Lors de l'examen des patients ayant présenté syncope ou convulsion, la possibilité de bloc cardiaque ou de pause sinusale prolongée doit être envisagée ([voir rubrique 4.4](#)).

** Les cas rapportés d'hallucinations, d'agitation et d'agressivité ont régressé lors de la réduction de la dose ou de l'arrêt du traitement.

*** En cas d'hépatite d'étiologie inconnue, l'arrêt de ce médicament doit être envisagé.

4.9. Surdosage

La dose létale médiane de chlorhydrate de donépézil après administration unique par voie orale chez la souris et chez le rat est estimée, respectivement, à 45 et 32 mg/kg, soit environ 225 et 160 fois la posologie maximale recommandée chez l'homme (10 mg/j). Des signes dose-dépendants de stimulation cholinergique ont été observés chez l'animal dont une réduction de la motricité spontanée, une prostration, une démarche chancelante, un larmolement, des convulsions cloniques, une dépression respiratoire, une salivation, un myosis, une fasciculation et une baisse de la température corporelle.

Le surdosage par les inhibiteurs de la cholinestérase peut donner lieu à des crises cholinergiques caractérisées par des nausées sévères, des vomissements, une salivation, une transpiration, une bradycardie, une hypotension, une dépression respiratoire, un collapsus et des convulsions. Une faiblesse musculaire croissante est possible qui peut conduire au décès si les muscles respiratoires sont atteints.

En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique. Des anticholinergiques tertiaires tels que l'atropine peuvent être utilisés comme antidote lors d'un surdosage par le donépézil. L'administration intraveineuse de sulfate d'atropine est recommandée à la dose initiale de 1,0 à 2,0 mg IV, à renouveler si nécessaire en adaptant la dose en fonction de la réponse clinique. Des réponses atypiques au niveau de la pression artérielle et du rythme cardiaque ont pu être observées avec d'autres cholinomimétiques lors de l'administration concomitante avec des anticholinergiques quaternaires comme le glycopyrrolate. L'élimination par dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale ou hémofiltration) du donépézil et/ou de ses métabolites n'est pas documentée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : MEDICAMENT DE LA DEMENCE – ANTI-CHOLINESTERASIQUE, code ATC : N06DA02

Le donépézil est un inhibiteur spécifique et réversible de l'acétylcholinestérase, cholinestérase prédominante dans le cerveau. Il présente, *in vitro*, une activité inhibitrice sur l'acétylcholinestérase 1000 fois supérieure à celle qu'il a sur la butyrylcholinestérase, cholinestérase prédominante hors du système nerveux central.

Maladie d'Alzheimer

Chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer qui ont été inclus dans les études cliniques, l'administration d'une dose unique quotidienne de 5 ou 10 mg de donépézil a produit une inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase (mesurée dans les membranes des hématies) respectivement de 63,6 % et de 77,3 %, mesurées à l'état d'équilibre juste avant la prise suivante. Il a été montré que l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE) dans les globules rouges par le donépézil est corrélée au changement sur l'ADAS-cog, échelle sensible de mesure de certains paramètres de la cognition. La possibilité que le donépézil modifie le cours de l'affection neuropathologique sous-jacente n'a pas été étudiée. En conséquence, le donépézil ne peut être considéré comme ayant un effet sur la progression de la maladie.

L'efficacité du traitement par donépézil a été étudiée lors de 4 essais cliniques contrôlés contre placebo, 2 essais d'une durée de 6 mois et 2 essais d'une durée de 1 an.

Une analyse a été conduite au terme de 6 mois d'essai clinique de traitement par le donépézil sur une combinaison de trois critères d'efficacité : ADAS-cog (échelle de mesure de la performance cognitive), l'impression clinique globale de changement évalué par un clinicien et l'entourage (CIBIC – échelle de mesure de la fonction globale) et la sous-échelle des activités de vie quotidienne de la CDR (échelle de mesure des activités du patient liées à la vie en société, aux activités domestiques, à ses passe-temps et son hygiène personnelle).

Les patients qui ont satisfait aux critères suivants ont été considérés comme répondeurs au traitement :

Répondeurs :

Amélioration d'au moins 4 points sur l'échelle ADAS-Cog,

Pas de détérioration sur l'échelle CIBIC,

Pas de détérioration sur la sous-échelle d'activités de la vie quotidienne de la CDR.

| Pourcentage de répondeurs | | |
|---------------------------|--------------------------------------|----------------------|
| | Population en «Intention de Traiter» | Population évaluable |
| | n = 365 | n = 352 |
| Placebo | 10 % | 10 % |
| Donépézil 5 mg | 18 %* | 18 %* |
| Donépézil 10 mg | 21 %* | 22 %** |

* p < 0,05

** p < 0,01

Le donépézil conduit à une augmentation dose-dépendante et statistiquement significative du pourcentage des patients considérés comme répondeurs au traitement.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 3 à 4 heures environ après administration orale. Les concentrations plasmatiques et l'aire sous la courbe augmentent proportionnellement à la dose. La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) est d'environ 70 heures et l'état d'équilibre est donc atteint graduellement par l'administration répétée de prises uniques quotidiennes. L'état d'équilibre est atteint en 3 semaines environ après l'instauration du traitement. A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de donépézil et l'activité pharmacologique qui lui est associée présentent une faible variabilité au cours de la journée.

L'alimentation n'a pas d'influence sur l'absorption du chlorhydrate de donépézil.

Distribution :

Le donépézil est lié aux protéines plasmatiques humaines à environ 95 %. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques du métabolite 6-O-déméthyl-donépézil n'est pas connu. La distribution du donépézil dans les différents tissus de l'organisme n'est pas complètement documentée. Cependant au cours d'une étude chez le volontaire sain de sexe mâle, environ 28 % d'une dose unique de 5 mg de donépézil marqué au ^{14}C , n'est pas retrouvé 240 heures après administration unique, ce qui suggère la persistance, au-delà de 10 jours, du donépézil et/ou de ses métabolites dans l'organisme.

Métabolisme/excrétion :

Le donépézil est excrété dans les urines, à la fois sous forme inchangée et sous forme de métabolites issus de l'action du cytochrome P450 qui n'ont pas été identifiés. Après administration d'une dose unique de 5 mg de donépézil marqué au ^{14}C , la radioactivité plasmatique, exprimée en pourcentage de la dose administrée, a été principalement présente sous forme de donépézil inchangé (30 %), de 6-O-déméthyl-donépézil (11 %, seul métabolite présentant une activité similaire à celle du donépézil), de dérivé oxyde-N-cis-donépézil (9 %), de dérivé 5-O-déméthyl-donépézil (7 %) et de forme glucuronocconjuguée du dérivé 5-O-déméthyl-donépézil (3 %). Environ 57 % de la radioactivité totale a été retrouvée dans les urines (17 % sous forme inchangée) et 14,5 % dans les fèces, ce qui suggère que la voie d'élimination principale se fonde sur la biotransformation et l'excrétion urinaire. Il n'y a pas d'argument en faveur d'un second cycle entéro-hépatique du donépézil et/ou d'un de ses métabolites.

Le chlorhydrate de donépézil a une demi-vie plasmatique de 70 heures environ.

Le sexe, la race et le tabagisme n'ont pas d'influence clinique significative sur les concentrations plasmatiques du donépézil. La pharmacocinétique du donépézil n'a pas été formellement étudiée chez le volontaire sain âgé ou chez des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer ou de démence vasculaire. Toutefois les taux plasmatiques moyens chez ses patients concordent étroitement à ceux observés chez le volontaire sain jeune.

Chez l'insuffisant hépatique léger à modéré, l'Aire Sous la Courbe (ASC) moyenne et la concentration maximale (C_{\max}) moyenne à l'état d'équilibre peuvent être augmentées de 48 % et 39 % respectivement (voir rubrique 4.2).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les nombreuses études effectuées chez l'animal ont démontré que le donépézil provoque peu d'effets autres que les effets pharmacologiques attendus, compatibles avec son activité de stimulation cholinergique (voir rubrique 4.9). Le donépézil n'est pas mutagène sur les tests sur bactérie et sur cellule mammifère. Des effets clastogènes ont été observés *in vitro* à des concentrations très fortement toxiques pour la cellule elle-même et plus de 3000 fois supérieures à la concentration plasmatique à l'état d'équilibre. Le donépézil n'a pas montré

d'effet clastogène ou d'autres effets génotoxiques dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris. Les études de carcinogénèse à long terme n'ont pas révélé de potentiel carcinogène chez le rat ou la souris.

Le chlorhydrate de donépézil n'a pas d'effet sur la fertilité chez le rat et ne présente pas d'effet tératogène chez le rat et le lapin, mais a un léger effet sur le nombre d'embryons mort-nés et le taux de survie des nouveau-nés lorsqu'il est administré à des rates gravides à une dose 50 fois supérieure à la posologie chez l'homme (voir rubrique 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium.

Pelliculage : OPADRY blanc 02H28525 [hypromellose, dioxyde de titane (E171) propylène glycol, talc].

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

30 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C .

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14, 28, 42, 56, 84, 98 ou 112 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ARROW GENERIQUES

26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 389 985-7 ou 34009 389 985 7 3 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- **389 986-3 ou 34009 389 986 3 4 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).**
- 573 944-8 ou 34009 573 944 8 6 : 42 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 573 945-4 ou 34009 573 945 4 7 : 56 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 573 946-0 ou 34009 573 946 0 8 : 84 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 573 947-7 ou 34009 573 947 7 6 : 98 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 573 948-3 ou 34009 573 948 3 7 : 112 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Décembre 2008.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Avril 2012.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement.

Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gériatrie.