



ANEXO I

RESUMO DAS CARATERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

VETMULIN 162 mg/ml solução injetável para suínos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém:

Substância ativa	
Tiamulina	162 mg/ml
Excipientes	
Parahidroxibenzoato butil	0,324 mg/ml
Galato de propilo (E310)	0,163 mg/ml.

Para obter uma lista completa dos excipientes: ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.
Solução oleosa amarela pálida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s)-alvo

Suínos.

4.2 Indicações de utilização (especificando as espécies-alvo)

Para o tratamento e a metafilaxia da disenteria suína provocada por *Brachyspira hyodysenteriae*.

Para o tratamento da pneumonia enzoótica provocada por *Mycoplasma hyopneumoniae* sensível à tiamulina e da artrite por micoplasma provocada por *Mycoplasma hyosynoviae* sensível à tiamulina.



4.3 Contraindicações

Não administrar em caso de hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a algum dos excipientes.

Não utilize em casos de resistência conhecida à tiamulina.

4.4 Advertências especiais (para cada espécie-alvo)

A inflamação/formação de cicatrizes pode ocorrer no local da injeção. Por este motivo, recomenda-se que o medicamento seja ser administrado no músculo do pescoço.

4.5 Precauções especiais de utilização

i) Precauções especiais para utilização em animais

Devido à provável variabilidade (temporal, geográfica) na ocorrência de resistência das bactérias à tiamulina, o uso do medicamento veterinário deve basear-se em amostragem bacteriológica e testes de sensibilidade e ter em conta as políticas antimicrobianas oficiais e locais. A utilização do medicamento veterinário que não esteja em conformidade com as instruções fornecidas no RCMV pode aumentar a prevalência das bactérias resistentes à tiamulina e diminuir a eficácia do tratamento com outras pleuromutilinas devido ao potencial de resistência cruzada.

A utilização prolongada ou repetida deve ser evitada melhorando a prática da gestão e a limpeza e a desinfeção completas.

Na ausência de uma resposta satisfatória ao tratamento, o diagnóstico deve ser reconsiderado.

ii) Precauções especiais a adoptar pela pessoa que administra o medicamento aos animais

As pessoas com hipersensibilidade conhecida à tiamulina devem administrar o medicamento veterinário com precaução.

Deve ser tomado cuidado de modo a evitar uma injeção acidental. O contacto direto com a



pele, os olhos e as membranas mucosas deve ser evitado ao manusear o medicamento veterinário.

Se ocorrer contacto accidental com os olhos, lavar imediata e abundantemente com água corrente. Procurar assistência médica caso a irritação persista.

Em caso de contacto com a pele, lavar imediatamente com água corrente para minimizar a absorção através da pele.

Lavar as mãos após a utilização.

Este medicamento veterinário contém óleo de sésamo. A injeção accidental pode resultar em reações localizadas graves, em particular se a injeção for administrada numa articulação ou num dedo. Em caso de injeção accidental, procure assistência médica imediatamente. Mostre o folheto informativo ou o rótulo da embalagem ao médico.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

Em casos raros, a hipersensibilidade à tiamulina após a administração oral é relatada em termos de dermatite aguda com eritema cutâneo e prurido intenso. As reações adversas são moderadas e temporárias mas em casos muito raros podem ser graves. Os tratamentos sintomáticos, tais como terapia de eletrólitos e terapia anti-inflamatória, podem ser úteis.

Consultar também a secção 4.4

4.7 Utilização durante a gestação, a lactação e a postura de ovos

O medicamento veterinário pode ser administrado durante a gestação e a lactação.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Sabe-se que a tiamulina produz interações clinicamente importantes – frequentemente fatais – com antibióticos ionóforos, incluindo monensina, narasina, salinomocina. Assim, os suínos não devem receber medicamentos que contenham monensina, narasina, salinomocina durante ou pelo menos 7 dias antes ou depois do tratamento com o medicamento veterinário. Pode resultar em apatia grave ou morte.



A tiamulina pode diminuir a atividade antibacteriana dos antibióticos β -lactâmicos, cuja ação depende do crescimento bacteriano.

4.9 Posologia(s) e via de administração

Para administração intramuscular.

Para assegurar uma dosagem correta, o peso vivo deve ser determinado o mais precisamente possível para evitar uma subdosagem.

Para o tratamento de disenteria suína clínica:

8,1 mg de tiamulina por kg de peso vivo (equivalente a 1 ml por 20 kg de peso vivo) a ser administrado num único tratamento seguido de tiamulina dissolvida em água ou na ração.

Para o tratamento da pneumonia enzoótica ou da artrite causada por micoplasma:

12,1 mg de tiamulina por kg de peso vivo (equivalente a 1,5 ml/20 por kg de peso vivo) durante três dias consecutivos.

Dependendo da gravidade da doença pode ser necessário continuar o tratamento por administração oral da tiamulina até dois dias após os sinais da doença terem diminuído.

Os fechos não devem abertos mais do que cinco vezes. Para evitar a abertura excessiva da tampa, deve ser utilizado um dispositivo de dosagem múltipla adequado.

4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), se necessário

Uma dose oral única de 100 mg de tiamulina/kg de peso vivo causou hiperpneia e incómodo abdominal em suínos. A uma dose de 150 mg de tiamulina/kg, o único efeito sobre o sistema nervoso central foi a letargia. Uma dose de 55 mg de tiamulina/kg durante 14 dias aumentou a salivação e uma ligeira irritação do estômago. O hidrogenofumarato de tiamulina tem um índice terapêutico relativamente elevado em suínos. Não foi estabelecida a dose mínima letal em suínos.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Carne e vísceras: 21 dias.



5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Código ATC Vet: QJ01XQ01.

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistémico, Outros antibacterianos, Pleuromutilinas.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

O hidrogenofumarato de tiamulina é um derivado semissintético do antibiótico diterpeno pleuromutilina, produzido por *Pleurotus mutilis*, posteriormente designado *Clitopilus scyphoides*.

A tiamulina é ativa contra micoplasmas patogénicos, contra a maioria dos microrganismos Gram positivos e Gram negativos e anaeróbios. A tiamulina é um agente bacteriostático em concentrações terapêuticas e verificou-se que atua ao nível do ribossoma e o local de ligação primário é na subunidade 50S e, possivelmente, um local secundário onde se juntam as subunidades 50S e 30S. Parece inibir a produção de proteínas microbianas através da produção de complexos bioquímicos de iniciação inativa, que impede a elongação da cadeia de polipeptídeos.

A investigação mostrou que podem ser criados mutantes bacterianos resistentes através de resistência em passos múltiplos. A resistência horizontal transferível também foi descrita (por ex., genes *vga* e gene *cfr*). Na prática, raramente foram relatadas situações de resistência a micoplasmas. Observou-se resistência contra *B. hyodysenteriae*; contudo, esta pode variar geograficamente.

Deve considerar-se a possibilidade de resistência ao medicamento veterinário no caso de uma fraca resposta ao tratamento da disenteria com o medicamento veterinário. Foi notificada resistência cruzada parcial entre a tiamulina e o tartarato de tilosina: os microrganismos que são resistentes à tiamulina, são também resistentes ao tartarato de tilosina, mas não ao contrário. O mecanismo de resistência transferível (*cfr*) pode causar resistência cruzada às lincosamidas, estreptograminas (A) e fenicóis (florfenicol).

A resistência à *Brachyspirae hyodysenteriae* pode ser provocada por uma mutação de ponto no gene 23S ARNr e/ou no gene da proteína ribossómica L3.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A seguir a uma administração intramuscular única a uma taxa de dosagem de aproximadamente 14 mg de tiamulina por kg de peso vivo, foi atingida uma concentração máxima de tiamulina (aproximadamente 350ng/ml) após aproximadamente 3 horas. A média de semivida terminal é de aproximadamente 12 horas.



6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Parahidroxibenzoato butil.

Galato de propilo (E310).

Etanol (96 %).

Óleo de sésamo, refinado.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento veterinário não deve ser misturado com outros medicamentos veterinários.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 30 meses.

Prazo de validade após a primeira abertura do recipiente: 28 dias. Deitar fora qualquer medicamento veterinário restante no recipiente nesse momento.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25 °C. Não refrigerar ou congelar.
Proteger da luz.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

O medicamento veterinário é apresentado numa ampola de vidro de cor âmbar de 100 ml tipo I, fechada com uma tampa de borracha nitrílica fornecido numa caixa de cartão. Uma ampola em cada caixa de cartão.

6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de resíduos derivados da utilização desses medicamentos

Qualquer medicamento não utilizado ou os seus resíduos devem ser eliminados de acordo com a legislação em vigor.



7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antwerpen
Bélgica
Tel.: +32 3 288 1849
Faxe + 32 3289 7845
E-mail: customerservice@huvepharma.com

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

200/01/09DFVPT.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

18 de agosto de 2009 / 10 de abril de 2019.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Abril de 2019.

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médico-veterinária.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

ROTULAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

VETMULIN 162 mg/ml solução injetável para suínos

Tiamulina

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Substância ativa

Tiamulina 162 mg/ml

Excipientes

Parahidroxibenzoato butil 0,324 mg/ml

Galato de propilo (E310) 0,163 mg/ml.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

100 ml.

5. ESPÉCIES-ALVO

Suínos.

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Antes de utilizar, ler o folheto informativo.

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização intramuscular.

Antes de utilizar, ler o folheto informativo.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Carne e vísceras: 21 dias.

9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO

A injeção acidental é perigosa – antes de utilizar, ler o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

<EXP {mês/ano}>

Prazo de validade após a primeira abertura do recipiente: 28 dias.

Eliminar qualquer medicamento veterinário restante no recipiente nesse momento.

Depois de aberto, utilizar até ...

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não refrigerar ou congelar. Proteger da luz.

12. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

Eliminação: ler o folheto informativo.

13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, se for caso disso

USO VETERINÁRIO

Exclusivamente para uso veterinário.

Medicamento sujeito a receita médico-veterinária.

14. MENÇÃO “MANTER FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

15. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Huvepharma NV

Uitbreidingstraat 80

2600 Antwerpen

Bélgica

Tel.: +32 3 288 1849

Faxe: + 32 3289 7845

E-mail: customerservice@huvepharma.com

16. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

200/01/09DFVPT.

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

<Lote> <Lote> <NL> {número}

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

VETMULIN 162 mg/ml Solução injetável para suínos.
Tiamulina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S) E OUTRA(S) SUBSTÂNCIA(S)

Substância ativa

Tiamulina 162 mg/ml

Excipientes

Parahidroxibenzoato butil 0,324 mg/ml
Galato de propilo (E310) 0,163 mg/ml.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

100 ml.

5. ESPÉCIES-ALVO

Suínos.

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Antes de utilizar, ler o folheto informativo.

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração intramuscular.
Antes de utilizar, ler o folheto informativo.

8. INTERVALO DE SEGURANÇA

Carne e vísceras: 21 dias.

9. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(ESPECIAIS), SE NECESSÁRIO

A injeção acidental é perigosa – antes de utilizar, ler o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

<EXP {mês/ano}>

Prazo de validade após a primeira abertura do recipiente: 28 dias.

Eliminar qualquer medicamento restante no recipiente nesse momento.

Depois de aberto, utilizar dentro de...

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não refrigerar ou congelar. Proteger da luz.

12. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS RESÍDUOS, SE FOR CASO DISSO

Eliminação: ler o folheto informativo.

13. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO” E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO, se for caso disso

USO VETERINÁRIO

Exclusivamente para uso veterinário.

Medicamento sujeito a receita médico-veterinária.

14. MENÇÃO “MANTER FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

15. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Huvepharma NV

Uitbreidingstraat 80

2600 Antwerpen

Bélgica

Tel.: +32 3 288 1849

Faxe: + 32 3289 7845

E-mail: customerservice@huvepharma.com

16. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

200/01/09DFVPT.

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

<Lote> <Lote> <NL> {número}

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO PARA:**VETMULIN 162 mg/ml Solução injetável para suínos
Tiamulina****1. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE, SE FOREM DIFERENTES**

Titular da autorização de introdução no mercado:

Huvepharma NV, Uitbreidingstraat 80, 2600 Antwerpen, Bélgica

Titular da autorização de fabrico responsável pela libertação de lote:

Biovet JSC, 39 Petar Rakov Str, 4550 Peshtera - Bulgária

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

VETMULIN 162 mg/ml Solução injetável para suínos.

Tiamulina

3. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S) E OUTRA(S) SUBSTÂNCIA(S)

Cada ml contém:

Substância ativa

Tiamulina 162 mg/ml

Excipientes

Parahidroxibenzoato butil 0,324 mg/ml

Galato de propilo (E310) 0,163 mg/ml.

Solução oleosa amarela pálida.

4. INDICAÇÃO(INDICAÇÕES)

Para o tratamento e a metafilaxia da disenteria suína provocada por *Brachyspira hyodysenteriae*.

Para o tratamento da pneumonia enzoótica provocada por *Mycoplasma hyopneumoniae* sensível à tiamulina e da artrite por micoplasma provocada por *Mycoplasma hyosynoviae* sensível à tiamulina.

5. CONTRA-INDICAÇÕES

Não administrar em caso de hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a algum dos excipientes.

6. REACÇÕES ADVERSAS

Em casos raros, a hipersensibilidade à tiamulina após a administração oral é relatada em termos de aumento da salivação, edema ligeiro, dermatite aguda com eritema cutânea e prurido intenso. As reacções adversas são moderadas e temporárias mas em casos muito raros podem ser graves e originar apatia ou morte. Os tratamentos sintomáticos como a terapia eletrolítica e uma terapia anti-inflamatória podem ser úteis.

Consultar também a secção 12.

7. ESPÉCIES-ALVO

Suínos.

8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Posologia e via de administração

Para assegurar uma dosagem correta, o peso vivo deve ser determinado o mais precisamente possível para evitar uma subdosagem.

Para o tratamento de disenteria suína clínica:

8,1 mg de tiamulina por kg de peso vivo (equivalente a 1 ml por 20 kg de peso vivo) a ser administrado num único tratamento seguido de tiamulina dissolvida em água ou na ração.

Para o tratamento da pneumonia enzoótica ou da artrite por micoplasma:

12,1 mg de tiamulina por kg de peso vivo (equivalente a 1,5 ml/20 kg de peso vivo) durante três dias consecutivos.

Dependendo da gravidade da doença pode ser necessário continuar o tratamento por administração oral da tiamulina até dois dias após os sinais da doença terem diminuído.

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRECTA

Para administração intramuscular.

Os fechos não devem abertos mais do que cinco vezes. Para evitar a abertura excessiva da tampa, deve ser utilizado um dispositivo de dosagem múltipla adequado.

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Carne e vísceras: 21 dias.

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 28 dias.

Eliminar qualquer medicamento restante no recipiente nesse momento.

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Não refrigerar ou congelar. Proteger da luz.

Não utilizar depois do fim do prazo de validade que é indicado no rótulo.

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

A inflamação/formação de cicatrizes pode ocorrer no local da injeção. Por este motivo, recomenda-se que o medicamento deva ser administrado no músculo do pescoço.

Precauções especiais para utilização em animais

Devido à provável variabilidade (temporal, geográfica) na ocorrência de resistência das bactérias à tiamulina, o uso do medicamento veterinário deve basear-se em amostragem bacteriológica e testes de sensibilidade e ter em conta as políticas antimicrobianas oficiais e locais. A utilização do medicamento veterinário que não esteja em conformidade com as instruções fornecidas no RCMV pode aumentar a prevalência das bactérias resistentes à tiamulina e diminuir a eficácia do tratamento com outras pleuromutilinas devido ao potencial de resistência cruzada.

A utilização prolongada ou repetida deve ser evitada melhorando a prática da gestão e a limpeza e a desinfecção completas.

Na ausência de uma resposta satisfatória ao tratamento, o diagnóstico deve ser reconsiderado.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento aos animais

As pessoas com hipersensibilidade conhecida à tiamulina devem administrar o medicamento veterinário com precaução.

.Deve ser tomado cuidado de modo a evitar uma injeção acidental. O contacto direto com a pele, os olhos e as membranas mucosas deve ser evitado ao manusear o medicamento veterinário.

Se ocorrer contacto acidental com os olhos, lave imediata e abundantemente com água corrente. Procure assistência médica caso a irritação persista.

Em caso de contacto com a pele, lave imediatamente com água corrente para minimizar a absorção através da pele.

Lave as mãos após a utilização.

Este medicamento veterinário contém óleo de sésamo. A injeção acidental pode resultar em reações localizadas graves, em particular se a injeção for administrada numa articulação ou num dedo. Em caso de injeção acidental, procure assistência médica imediatamente. Mostre o folheto informativo ou o rótulo da embalagem ao médico.

Utilização durante a gestação, a lactação e a postura de ovos

O medicamento veterinário pode ser utilizado durante a gestação e a lactação.

Interações medicamentosas e outras formas de interação

Sabe-se que a tiamulina produz interações clinicamente importantes – frequentemente fatais – com antibióticos ionóforos, incluindo monensina, narasina, salinomicina. Assim, os suínos não devem receber medicamentos que contenham monensina, narasina, salinomicina durante ou pelo menos 7 dias antes ou depois do tratamento com o medicamento veterinário. Pode resultar em apatia grave ou morte.

A tiamulina pode diminuir a atividade antibacteriana dos antibióticos beta-lactâmicos, cuja ação é dependente do crescimento bacteriano.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), se necessário

Uma dose oral única de 100 mg de tiamulina/kg de peso vivo causou hiperpneia e incómodo abdominal em suínos. A uma dose de 150 mg de tiamulina/kg, o único efeito sobre o sistema nervoso central foi a letargia. Uma dose de 55 mg de tiamulina/kg durante 14 dias aumentou a salivação e uma ligeira irritação do estômago. O hidrogenofumarato de tiamulina tem um índice terapêutico relativamente elevado em suínos. Não foi estabelecida a dose mínima letal em suínos.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento veterinário não deve ser misturado com outros medicamentos veterinários.

13. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS SEUS DESPERDÍCIOS, SE FOR CASO DISSO

Qualquer medicamento não utilizado ou os seus resíduos devem ser eliminados de acordo com a legislação em vigor.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

Abril de 2019.

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

O medicamento é apresentado numa ampola de vidro de cor âmbar de 100 ml tipo I, fechada com uma tampa de borracha nitrílica fornecida numa caixa de cartão. Uma ampola em cada caixa de cartão. Para quaisquer informações acerca deste medicamento veterinário, entre em contacto com o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.