

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Ovarelin 50 µg/ml, solução injetável para bovinos.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Composição por ml:

Substância ativa:

Gonadorelina (sob a forma de diacetato tetrahidratado) 50,0 µg

Excipiente:

Álcool benzílico (E1519) 15,0 mg

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s)-alvo

Bovinos: vacas, novilhas.

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Indução e sincronização do estro e da ovulação em combinação com a prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) ou análogo com ou sem ou progesterona como parte de protocolos de Inseminação Artificial em Tempo Fixo (IATF).

Tratamento da ovulação retardada (*repeat-breeding*).

Uma vaca ou novilha com retorno de cio (*repeat breeder*) é geralmente definida como um animal que foi inseminado pelo menos 2 ou 3 vezes sem ficar gestante, embora manifeste ciclos éstricos normais regulares (18-24 dias), comportamento éstrico normal e sem anomalias clínicas do trato reprodutivo.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

A resposta de vacas leiteiras a protocolos de sincronização pode ser influenciada pelo estado fisiológico no momento do tratamento, que inclui a idade da vaca, a condição corporal e o intervalo entre partos.

As respostas ao tratamento não são uniformes entre explorações ou entre vacas da mesma exploração. Quando está incluído no protocolo um período de tratamento com progesterona, a percentagem de vacas que exhibe estro é normalmente superior que em vacas não tratadas e a duração da fase lútea subsequente é normal.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para utilização em animais

Não aplicável.

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

A Gonadorelina é um análogo da hormona libertadora das gonadotropinas (GnRH) que estimula a libertação de hormonas sexuais. Os efeitos da exposição accidental a análogos de GnRH em mulheres grávidas ou em mulheres com ciclos reprodutivos regulares são desconhecidos; portanto, recomenda-se que as mulheres grávidas não administrem o medicamento veterinário e que as mulheres em idade fértil administrem o medicamento veterinário com precaução.

Devem ser tomadas precauções quando manusear o medicamento, de forma a evitar autoinjeção accidental. Em casos de autoinjeção accidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Deve-se tomar cuidado para evitar o contacto com a pele e olhos. Em casos de contacto com a pele, enxaguar bem com água imediatamente uma vez que os análogos de GnRH podem ser absorvidos através da pele. Em casos de contacto accidental com os olhos, lavar abundantemente com água.

As pessoas com hipersensibilidade conhecida (alergia) aos análogos de GnRH devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

Nenhuma.

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

Os estudos laboratoriais em ratos e coelhos não produziram qualquer evidência de efeitos teratogénicos ou embriotóxicos.

Observações em vacas gestantes que receberam o medicamento no início da gestação não mostraram evidências de efeitos negativos nos embriões.

A administração inadvertida a um animal gestante não provoca efeitos adversos.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Desconhecidas.

4.9 Posologia e via de administração

Via intramuscular.

100 µg de gonadorelina (sob a forma de diacetato tetrahidratado) por animal, numa injeção única, i.e, 2 ml do medicamento veterinário por animal.

A decisão sobre o protocolo a utilizar deve ser feita pelo médico veterinário responsável pelo tratamento, em função dos objetivos do tratamento de uma exploração ou vaca. Os seguintes protocolos foram avaliados e podem ser utilizados:

Indução e sincronização do estro e ovulação em combinação com uma prostaglandina F2α (PGF2 α) ou análogo:

- Dia 0: Primeira injeção de gonadorelina (2 ml do medicamento veterinário)
- Dia 7: Injeção de prostaglandina (PGF2 α) ou análogo
- Dia 9: Segunda injeção de gonadorelina (2 ml do medicamento veterinário) deve ser administrada.

Os animais devem ser inseminados dentro de 16-20 horas após a última injeção do medicamento veterinário ou antes, quando seja observado o estro.

Indução e sincronização do estro e ovulação em combinação com uma prostaglandina F2 α (PGF2) ou análogo e um dispositivo intravaginal de libertação de progesterona:

Os seguintes protocolos de Inseminação Artificial em Tempo Fixo (IATF) têm sido reportados comumente na literatura:

- Inserir um dispositivo intravaginal de libertação de progesterona durante 7 dias.
- Injetar gonadorelina (2 ml do medicamento veterinário) aquando da inserção do dispositivo de progesterona.
- Injetar uma prostaglandina (PGF2 α) ou análogo 24 horas antes da remoção do dispositivo
- IATF 56 horas após a remoção do dispositivo, ou
- Injetar gonadorelina (2 ml do medicamento veterinário) 36 horas após a remoção do dispositivo intravaginal de libertação de progesterona e IATF 16 a 20 horas mais tarde.

Tratamento de ovulação retardada (*repeat-breeding*):

A GnRH é administrada durante o estro.

Para melhorar as taxas de gestação, deve ser seguido o seguinte esquema para injeção e inseminação:

- A injeção deve ser aplicada entre 4 e 10 horas após a deteção do estro;
- Recomenda-se um intervalo de pelo menos 2 horas entre a injeção de GnRH e a inseminação artificial;
- A inseminação artificial deve ser efetuada de acordo com procedimentos habituais, i.e., 12 a 24 horas após a deteção do estro.

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

Após a administração única de até 5 vezes a dose recomendada ou de uma a três administrações diárias na dose recomendada, não são observados sinais mensuráveis de intolerância clínica local ou geral.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Carne e vísceras: zero dias.

Leite: zero horas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: hormonas libertadoras de gonadotropina.

Código ATCvet: QH01CA01.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A gonadorelina (sob a forma de diacetato) é uma hormona sintética (“Gonadotropin Releasing Hormone” GnRH) química e fisiologicamente idêntica à gonadorelina natural sintetizada nos mamíferos.

A gonadorelina estimula a síntese e a libertação de gonadotropinas da hipófise, a hormona luteinizante (LH) e a hormona estimuladora dos folículos (FSH). A sua ação é mediada por um recetor específico da membrana plasmática. É necessária apenas uma ocupação de 20% dos recetores de GnRH para induzir 80% da resposta biológica máxima. A ligação da GnRH ao seu recetor ativa a proteína quinase C (PKC) e também as cascatas de proteína quinase ativadas por mitogénese (MAPK) que proporcionam uma ligação importante para a transmissão dos sinais da superfície da célula para o núcleo, permitindo a síntese de gonadotropinas.

Nos animais com retorno de cio (*repeat breeders*), um dos aspetos mais proeminentes é a onda de LH pré-ovulatória atrasada e mais reduzida que provoca a ovulação retardada. A injeção de GnRH durante o estro aumenta o pico de LH espontâneo e evita a ovulação retardada nos animais com retorno de cio (*repeat breeders*).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração intramuscular de 100 µg de gonadorelina (como diacetato) ao animal, a absorção de GnRH é rápida. A concentração máxima (C_{max}) de 120,0 ± 34,2 ng/litro é obtida após 15 minutos (T_{max}). As concentrações de GnRH no plasma diminuíram rapidamente.

A biodisponibilidade absoluta da gonadorelina (IM versus IV) foi estimada em cerca de 89%.

Distribuição

As maiores quantidades de radioatividade nos tecidos foram encontradas nos principais órgãos de excreção: fígado, rim e pulmões, 24 horas após a administração intramuscular de 100 µg de gonadorelina (como diacetato) marcada radioativamente.

A gonadorelina exibe uma extensa ligação (73%) às proteínas plasmáticas 8 ou 24 horas após a administração.

Metabolismo

A gonadorelina é um péptido de origem natural que é rapidamente partido em metabolitos inativos.

Eliminação

Após a administração intramuscular de gonadorelina na vaca leiteira, a principal via de excreção é o leite, seguido da urina e das fezes. Uma elevada percentagem da dose administrada é excretada como dióxido de carbono no ar expirado.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Álcool benzílico (E1519)
Dihidrogeno fosfato de potássio
Fosfato dipotássico
Cloreto de sódio
Água para injetáveis

6.2 Incompatibilidades principais

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

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 2 anos.

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

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25° C.

Manter o recipiente dentro da caixa de cartão para proteger da luz.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Material do acondicionamento primário:

Frasco de vidro incolor tipo I (4 ml).

Frasco de vidro incolor tipo II (10, 20, 50 ml).

Tampa de clorobutilo.

Tamanho das embalagens:

Caixa com 1 frasco de vidro de 4 ml

Caixa com 1 frasco de vidro de 10 ml

Caixa com 1 frasco de vidro de 20 ml

Caixa com 1 frasco de vidro de 50 ml

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ceva Saúde Animal – Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda.

Rua Doutor António Loureiro Borges, 9/9A – 9ºA – Miraflores

1495-131 Algés

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

018/01/07RFVPT

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

15-06-2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Abril de 2019

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de cartão com frasco de 4 ml
Caixa de cartão com frasco de 10 ml
Caixa de cartão com frasco de 20 ml
Caixa de cartão com frasco de 50 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Ovarelin 50 µg/ml, solução injetável para bovinos
gonadorelina

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

1 ml contém 50 µg de gonadorelina (sob a forma de diacetato tetrahidratado).

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

4. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

4 ml
10 ml
20 ml
50 ml

5. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos: vacas, novilhas.

6. INDICAÇÕES**7. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Administração intramuscular.
Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

8. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA

Intervalos de segurança:
Carne e vísceras: zero dias.
Leite: zero horas.

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

Antes de utilizar, ler o folheto informativo.

10. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

Após a primeira abertura da embalagem, utilizar dentro de 28 dias, antes de: ____/____/____

11. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25° C.

Manter o recipiente dentro da caixa de cartão, para proteger da luz.

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

Eliminação dos desperdícios não utilizados: 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**

Medicamento veterinário 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

Ceva Saúde Animal – Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda.
Rua Doutor António Loureiro Borges, 9/9A – 9ºA – Miraflores
1495-131 Algés - Portugal

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

018/01/07RFVPT

17. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lot:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU
FITAS CONTENTORAS****4 ml**
10 ml**1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

Ovarelin 50 µg/ml, solução injetável para bovinos
gonadorelina
I.M.

4 ml
10 ml**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO****3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot:

5. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO”

Uso veterinário

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****Rótulo para frasco de 20 ml****Rótulo para frasco de 50 ml****1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

Ovarelin 50 µg/ml, solução injetável para bovinos
gonadorelina

2. COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**3. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU NÚMERO DE DOSES**

20 ml

50 ml

4. VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

I.M.

5. INTERVALOS DE SEGURANÇA**Intervalos de segurança:**

Carne e vísceras: zero dias.

Leite: zero horas.

6. NÚMERO DO LOTE

Lot:

7. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

Após a primeira abertura da embalagem, utilizar dentro de 28 dias, antes de: ____/____/____

8. MENÇÃO “EXCLUSIVAMENTE PARA USO VETERINÁRIO”**Uso veterinário**

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO PARA:

Ovarelin 50 µg/ml, solução injetável para bovinos

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:

Ceva Saúde Animal – Produtos Farmacêuticos e Imunológicos, Lda.
Rua Doutor António Loureiro Borges, 9/9A – 9ºA – Miraflores
1495-131 Algés - Portugal

Fabricante responsável pela libertação dos lotes:

Ceva Santé Animale - 10, av. de La Ballastière - 33500 - Libourne - França

2. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Ovarelin 50 µg/ml, solução injetável para bovinos
gonadorelina

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

1 ml contém 50 µg de gonadorelina (sob a forma de diacetato tetrahidratado) e 15 mg de álcool benzílico (E1519).
Solução límpida incolor.

4. INDICAÇÕES

Indução e sincronização do estro e da ovulação em combinação com a prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) ou análogo com ou sem ou progesterona como parte de protocolos de Inseminação Artificial em Tempo Fixo (IATF).

Tratamento da ovulação retardada (*repeat-breeding*).

Uma vaca ou novilha com retorno de cio (*repeat breeder*) é geralmente definida como um animal que foi inseminado pelo menos 2 ou 3 vezes sem ficar gestante, embora manifeste ciclos éstricos normais regulares (18-24 dias), comportamento éstrico normal e sem anomalias clínicas do trato reprodutivo.

5. CONTRAINDICAÇÕES

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

6. REAÇÕES ADVERSAS

Nenhuma.

Caso detete quaisquer efeitos mencionados neste folheto ou outros efeitos mesmo que não mencionados, ou pense que o medicamento não foi eficaz informe o seu médico veterinário.

7. ESPÉCIES-ALVO

Bovinos: vacas, novilhas.

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

Via intramuscular.

100 µg de gonadorelina (sob a forma de diacetato tetrahidratado) por animal, numa injeção única, i.e., 2 ml do medicamento veterinário por animal.

A decisão sobre o protocolo a utilizar deve ser feita pelo médico veterinário responsável pelo tratamento, em função dos objetivos do tratamento de uma exploração ou vaca. Os seguintes protocolos foram avaliados e podem ser utilizados:

Indução e sincronização do estro e ovulação em combinação com uma prostaglandina F2α (PGF2 α) ou análogo:

- Dia 0: Primeira injeção de gonadorelina (2 ml do medicamento veterinário)
- Dia 7: Injeção de prostaglandina (PGF2 α) ou análogo
- Dia 9: Segunda injeção de gonadorelina (2 ml do medicamento veterinário) deve ser administrada.

Os animais devem ser inseminados dentro de 16-20 horas após a última injeção do medicamento veterinário ou antes, quando seja observado o estro.

Indução e sincronização do estro e ovulação em combinação com uma prostaglandina F2α (PGF2) ou análogo e um dispositivo intravaginal de libertação de progesterona:

Os seguintes protocolos de Inseminação Artificial em Tempo Fixo (IATF) têm sido reportados comumente na literatura:

- Inserir um dispositivo intravaginal de libertação de progesterona durante 7 dias.
- Injetar gonadorelina (2 ml do medicamento veterinário) aquando da inserção do dispositivo de progesterona.
- Injetar uma prostaglandina (PGF2 α) ou análogo 24 horas antes da remoção do dispositivo
- IATF 56 horas após a remoção do dispositivo, ou
- Injetar gonadorelina (2 ml do medicamento veterinário) 36 horas após a remoção do dispositivo intravaginal de libertação de progesterona e IATF 16 a 20 horas mais tarde.

Tratamento de ovulação retardada (*repeat-breeding*):

A GnRH é administrada durante o estro.

Para melhorar as taxas de gestação, deve ser seguido o seguinte esquema para injeção e inseminação:

- A injeção deve ser aplicada entre 4 e 10 horas após a deteção do estro;
- Recomenda-se um intervalo de pelo menos 2 horas entre a injeção de GnRH e a inseminação artificial;
- A inseminação artificial deve ser efetuada de acordo com os procedimentos habituais, i.e., 12 a 24 horas após a deteção do estro.

9. INSTRUÇÕES COM VISTA A UMA UTILIZAÇÃO CORRETA

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Carne e vísceras: zero dias.

Leite: zero horas.

11. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Conservar a temperatura inferior a 25° C.

Manter o frasco dentro da caixa de cartão, para proteger da luz.

Não utilizar depois de expirado o prazo de validade indicado no frasco depois de “EXP”. A validade refere-se ao último dia do mês.

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

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Advertências especiais para cada espécie alvo

A resposta de vacas leiteiras a protocolos de sincronização pode ser influenciada pelo estado fisiológico no momento do tratamento, que inclui a idade da vaca, a condição corporal e o intervalo entre partos.

As respostas ao tratamento não são uniformes entre explorações ou entre vacas da mesma exploração. Quando está incluído no protocolo um período de tratamento com progesterona, a percentagem de vacas que exhibe estro é normalmente superior que em vacas não tratadas e a duração da fase lútea subsequente é normal.

Precauções especiais que devem ser tomadas pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais

A Gonadorelina é um análogo da hormona libertadora das gonadotropinas (GnRH) que estimula a libertação de hormonas sexuais. Os efeitos da exposição accidental a análogos de GnRH em mulheres grávidas ou em mulheres com ciclos reprodutivos regulares são desconhecidos; portanto, recomenda-se que as mulheres grávidas não administrem o medicamento veterinário e que as mulheres em idade fértil administrem o medicamento veterinário com precaução.

- Devem ser tomadas precauções quando manusear o medicamento, de forma a evitar autoinjeção accidental. Em casos de autoinjeção accidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.
- Deve-se tomar cuidado para evitar o contacto com a pele e olhos. Em casos de contacto com a pele, enxaguar bem com água imediatamente uma vez que os análogos de GnRH podem ser absorvidos através da pele. Em casos de contacto accidental com os olhos, lavar abundantemente com água.
- As pessoas com hipersensibilidade conhecida aos análogos de GnRH devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

Gestação e lactação

Os estudos laboratoriais em ratos e coelhos não produziram qualquer evidência de efeitos teratogénicos ou embriotóxicos.

Observações em vacas gestantes que receberam o medicamento veterinário no início da gestação não mostraram evidências de efeitos negativos nos embriões.

A administração inadvertida a um animal gestante não provoca efeitos adversos.

Interações medicamentosas e outras formas de interação

Desconhecidas.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos)

Após a administração única de até 5 vezes a dose recomendada ou de uma a três administrações diárias na dose recomendada, não são observados sinais mensuráveis de intolerância clínica local ou geral.

Incompatibilidades principais

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

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

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

14. DATA DA ÚLTIMA APROVAÇÃO DO FOLHETO INFORMATIVO

Abril de 2019

15. OUTRAS INFORMAÇÕES

Tamanho das embalagens:

Caixa com 1 frasco de vidro de 4 ml

Caixa com 1 frasco de vidro de 10 ml

Caixa com 1 frasco de vidro de 20 ml

Caixa com 1 frasco de vidro de 50 ml

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.