

## УПАТСТВО ЗА ПАЦИЕНТОТ

**Пред употреба на лекот внимателно прочитајте го упатството**

- Чувајте го упатството. Можеби ќе треба да го прочитате повторно.
- Ако имате дополнителни прашања,обратете се кај Вашиот лекар или фармацевт.
- Овој лек Ви е препишан Вам лично и не треба да им го давате на други лица,бидејќи може да им наштети дури и ако нивните симптоми се исти како Вашите.

**Упатството за пациентот содржи:**

- 1.Што претставува **Progesteron depo / Прогестерон депо** и за што се употребува
- 2.Што мора да знаете, пред да го земете/ употребите лекот **Progesteron depo / Прогестерон депо**
- 3.Како да го земате/ употребувате **Progesteron depo / Прогестерон депо**
- 4.Можни несакани дејства (реакции)
- 5.Чување и рок на употреба на **Progesteron depo/Прогестерон депо**

**PROGESTERON DEPO / ПРОГЕСТЕРОН ДЕПО**  
**250 mg/ml раствор за инјектирање**  
**hydroxyprogesteronum**

**Активна супстанција:** хидроксипрогестерон

**Помошни супстанции:**

Бензил бензоат, бензил алкохол,маслиново масло рафинирано.

**Носител на одобрение за ставање на лекот во промет:**

Галеника а.д., Претставништво Скопје, 1000 Скопје, Република Македонија,  
Бул.Кочо Рацин бр.14

**Производител на лекот:**

Галеника а.д. , Батајнички друм б.б., 11 080 Белград, Република Србија

**1.Што претставува Progesteron depo/Прогестерон депо и за што се употребува**

**Фармацевтска дозирана форма**

Раствор за инјектирање.

**Состав**

1 ml раствор за инјектирање содржи 250 mg хидроксипрогестерон капроат.

## **Изглед**

Бистер, безбоен до жолт или зеленкасто жолт маслен раствор.

## **Содржина на пакување**

5 ампули од безбојно, неутрално стакло I хидролитичка група, со по 1 ml раствор за инјектирање (1 блистер со 5 ампули) во кутија.

**Progesteron depo/Прогестерон депо** е лек сличен на природниот полн женски хормон прогестерон од кој се разликува по должината и јачината на дејството. Главни дејства на прогестеронот се: припрема на матката за прифаќање на оплодените јајце клетки, одржување на менструалниот циклус и созревање на јајце клетките, како и одржување на бременоста.

Лекот **Progesteron depo/Прогестерон депо** се користи и во случаи на спонтан абортус, како превентива од повторување на абортуси и спонтано предвремено породување

Состојби во гинекологијата каде паренталната примена на лекот е потребна:

- Инсуфициенција на прогестерон односно недостаток на прогестерон (дисменореја-болни менструации, нередовни менструални циклуси, предменструален синдром, мастодинија-болка во градите)
- Стерилитет по лутеална инсуфициенција (намалување на секрецијата на жолтото тело)
- Вештачки циклус во асоцијација со естроген

## **2.Што мора да знаете пред да го земете/ употребите Progesteron depo/Прогестерон депо**

### **Немојте да го земате/употребувате Progesteron depo/Прогестерон депо:**

- Ако сте пречувствителност на лекот или на некоја помошна супстанца на лекот;
- Гестационен херпес ( гестационен пемфигоид-појава на пликови по кожата за време на бременост) ;
- Постоење на тумор во црниот дроб во минатото или сегашноста,
- Тромбофлебитис, тромбоемболија, церебрална апоплексија (мозочен удар) тековни или историски;
- Недијагностицирано вагинално крварење;
- Рак на дојка;
- Значајно нарушена функција на црниот дроб или заболување на црниот дроб;
- Порфирија (генетски условени метаболички нарушувања).

### **Бидете посебно внимателни со Progesteron depo/Прогестерон депо**

Темелни општи лекарски прегледи (вклучувајќи и мерење на крвниот притисок, тестирање на урината за шеќер, спроведување на дијагностички тестови на црниот дроб) мора да бидат спроведени пред почетокот на лекувањето за било кое заболување, потребите од лекување и сите фактори на ризик.

Потребна е посебна грижа и внимание во случај на дијабетес.

Иако не постои убедлив доказ дека прогестеронот е ефикасен во одржувањето на бременоста по претходен абортус, може да биде потребно пробно лекување во зависност од индивидуалните околности.

За време на продолжен третман потребно да се осигура продолжување на бременоста со имплементација на соодветен скрининг (на пример, ултразвук) и имунолошки тестови, бидејќи мртвиот ембрион може да биде задржан благодарение на релаксирачкиот ефект кој го има лекот **Progesteron depo/Прогестерон депо** на матката.

8 до 14 дена по неуспешно лекување на спонтан абортус и потребна киретажа ( кирета за стругање на слузницата на матката), може да се јави крварење поради повлекување на лекот заради неговото континуирано дејство кое се намалува постепено. Понатамошни мерки не се потребни. Интраваскуларна инјекција треба да се избегнува по секоја цена.

**Progesteron depo/Прогестерон депо** првенствено се користи во случај на недоволна односно намалена секреција на жолтото тело. Повеќе од 50% од абортусите се должат на хромозомските абнормалности кај кои терапијата со прогестерон само би го одложила времето на абортусот.

Употребата на прогестерон не се препорачува по 36-тата недела од бременоста поради ризикот од аменореа (отсуство на циклусот) и метрорагија (неправилни крварења од матката) после породувањето.

**Progesteron depo/Прогестерон депо** треба да се применува многу внимателно кај пациенти со: ренална и хепатална инсуфициенција, срцева слабост (попуштање на бубрезите, црниот дроб и срцето), хипертензија (висок крвен притисок), астма, мигрена, конвулзивни нарушувања, односно болести со грчеви на телото (кои може да произлезат како резултат на влошување на способноста за задршка на течности во телото), депресија (ако има влошување примената на лекот треба да се запре), а кај дијабетичарите (можно е да се намали толеранцијата на глукоза).

Доколку има рани симптоми, или се претпоставува појава на тромбоемболизам-присуство на крвни згругчувања во крвта (белодробно-блокада на пулмоналната артерија или нејзините помали делови со крвни згругчувања, ретинална артерија-затнувањето со ретинални крвни згругчувања, коронарна-затнување на коронарните артерии од згругчување на крвта), цереброваскуларна инсуфициенција-слабост кај крвните садови на мозокот, мезентерична тромбоза – затнување на мезентеричната артерија од згругчување на крвта), или се појават промени во видот, употребата на лекот треба веднаш се прекине.

**Земање/употребување на Progesteron depo/Прогестерон депо со храна и со напиток**  
Храната и пијалоките не влијаат на дејството на лекот.

### **Бременост и доење**

*Советувајте се со Вашиот лекар или фармацевт пред да земете било каков лек.*

Потребно е да го информирате Вашиот лекар или фармацевт за бременост пред земање на било кој лек.

Хидроксипрогестерон капроат може да се користи само ако пациентката сака итно да има бебе, ако постои инсуфициенција на жолто тело или абортус во историјата на болести.

Не постојат јасни докази од клиничките студии или постмаркетингшките искуства за штетноста на лекот **Progesteron depo/Прогестерон депо** за време на бременоста.

Поради малите количини на хормони кои преминуваат во мајчиното млеко, треба внимателно да се процени односот помеѓу ризиците и користа при доење.

### **Влијание врз способноста за возење или ракување со машини**

**Progesteron depo/Прогестерон депо** не влијае на способноста на управување моторни возила и ракување со машини.

### **Важни информации за некои составни компоненти на Progesteron depo/Прогестерон депо**

Не е применливо.

### **Земање/употребување на други лекови**

*Ве молиме да имате во вид дека овие укажувања можат да се однесуваат и на оние производи што сте ги земале во минатото или ќе ги земате во иднина.*

*Ве молиме да го информирате Вашиот лекар или фармацевт ако земате, или ако неодамна сте земале било кој друг лек, дури и оние кои не се на лекарски рецепт.*

Не се препорачува истовремена примена на прогестерон со антиконвулзивни лекови (лекови кои се користат за лекување на епилепсија), како што се карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, примидон, барбитурати СА, грисеофулвин, рифабутин, рифампицин, поради намалувањето на ефективностата на прогестин.

### **3. Како да го земате/употребувате Progesteron depo/Прогестерон депо**

*Строго придржувајте се кон упатствата на лекарот. Дозите не смеете да ги менувате или лекувањето да го прекинувате без да се посоветуваат со лекар.*

Лекот **Progesteron depo/Прогестерон депо** се применува во облик на длабока интрамускулна инјекција. Се дозира индивидуално и се прилагодува на секоја пациентка по потреба.

Се препорачува употреба на стаклен шприц за инјекцијата. Меѓутоа, земајќи ги во предвид податоците од компетитивните студии, можна е и употреба на полипропиленски шприц. Во тој случај, инјекцијата се дава веднаш по полнењето на шприцот.

Состојби во гинекологијата каде паренталната примена на лекот е потребна:

-Инсуфициенција на прогестерон односно недостаток на прогестерон (дисменореја-болни менструации, нередовни менструални циклуси, предменструален синдром, мастодинија-болка во градите)

-Стерилитет по инсуфициенција (недоволна секрецијата) на жолтото тело,

-Вештачки циклус во асоцијација со естроген

Доза од 250mg, во форма на длабока интрамускулна инјекција, 16-тиот ден од циклусот (10 дена после почетокот на лачењето на естрогенот, во случај на вештачки циклус).

Доколку не дојде до нормално менструално крварење и регулирање на циклусот, веројатно постои недостаток на секрецијата на естрогенот и пред примената на депо-прогестеронот, потребна е примена на естроген.

Во овој случај се препорачува следнава циклична терапија:

-Првиот ден од менструалниот циклус 20 mg естрадиол валерта интрамускулно, а 15-тиот ден од циклусот 250 mg депо-прогестерон и 5 mg естрадиол валерата.

#### Хабитуален абортус

Веднаш по дијагностичкото потврдување на бременоста, 1 до 2 ампули од лекот **Progesteron depo/Прогестерон депо** се аплицираат интрамускулно во неделни интервали во текот на првите месеци од бременоста, во поединечни случаи дури и подолго.

#### Заканувачки абортус

Терапијата почнува со давање на 2 ампули од лекот **Progesteron depo/Прогестерон депо** интрамускулно 2-3 пати неделно, додека не престане крварењето. За тој период се препорачува строго мирување.

После тоа, се дава 1 ампула од лекот **Progesteron depo/Прогестерон депо** интрамускулно 2 пати неделно, во период од неколку недели се додека пациентката има крварење или други тегоби иако повторно може да биде во движење.

Давањето на лекот **Progesteron depo/Прогестерон депо** како заштита за подолг временски период е индивидуално.

*Ако имате впечаток дека лекот **Progesteron depo/Прогестерон депо** премногу слабо или премногу јако делува на Вас, разговарајте со својот лекар или фармацевт.*

#### **Ако сте земале/употребиле поголема доза од Progesteron depo/Прогестерон депо отколку што треба**

*Ако сте земале/употребиле поголема доза од **Progesteron depo/Прогестерон депо** отколку што треба, веднаш треба да се посоветуваме со Вашиот лекар или фармацевт. Не е применливо.*

**Ако сте заборавиле да го земете/употребите лекот Progesteron depo/Прогестерон депо**  
Не е применето.

#### **Ефекти кога престанува третманот со Progesteron depo/Прогестерон депо**

Не е применето.

#### **4.Можни несакани дејства (реакции) на Progesteron depo/Прогестерон депо**

*Како и сите лекови **Progesteron depo/Прогестерон депо** може да има несакани дејства, иако тие не мора да се манифестираат кај сите.*

Лекот **Progesteron depo/Прогестерон депо**, како и сите други лекови може да има несакани дејства, но тие несакани дејства не се јавуваат кај секого. Во табелата подолу се наведени несаканите дејства, класифицирани според системот на органи според MedDRA:

Многу често $\geq 1/10$	Често $\geq 1/100$ и	Повремено $(\geq 1/1000,$	Ретко $(\geq 1/10000$	Многу ретко $(<1/10000)$
-------------------------	----------------------	---------------------------	-----------------------	--------------------------

	<1/10	<1/100)	и <1/1000)	
<b>Имунолошки нарушувања</b>				Анафилактоидни реакции
Алергиски кожни реакции на пример алергиски исип,алергиска утрикарија,алергиски едем				
<b>Општи нарушувања и состојба на местото на апликација</b>				
Реакции на местото на апликација,црвенило,оток, болка				

### **Респираторни,торакални и медијастинални нарушувања**

Искуствата покажале дека ретките минливи реакции, за време на инјектирањето или веднаш по инјекцијата од маслен раствор (како нагон за кашлање, напади, краток здив) може да се спречат со бавна апликација на инјекцијата.

### **Гастроинтестинални нарушувања**

Во ретки случаи, по администрација на хормонската активна супстанца, како што е онаа која е содржана во **Progesteron depo/Прогестерон депо**, се јавиле некои бенигни, а уште поретко малигни тумори на црниот дроб кои во поединечни случаи довеле до крварење во абдоминалната шуплина и го загрозиле животот на пациентот.

Ако постои силна болка во горниот дел на абдоменот (стомакот), или доколку се јави зголемување на црниот дроб или на интраабдоминално крварење, диференцијално-дијагностички, треба да се разгледа можноста за постоење на тумор на црниот дроб и треба да се прекине терапијата со лекот.

*Ако приметите било какви несакани дејства кои не се спомнати во ова упатство, Ве молиме да го информирате Вашиот лекар или фармацевт.*

### **5. Чување и рок на употреба на Progesteron depo/Прогестерон депо**

**Да се чува надвор од дофат и видокруг на деца.**

Да се чува во оригиналното пакување заради заштита од светлина и влага.

Лекот не бара посебни температурни услови на чување.

Лековите не треба да се фрлаат во канализација, ниту пак во домашниот отпад. Прашајте го својот фармацевт како да ги отстраните лековите кои веќе не Ви се потребни. Овие мерки помагаат во зачувување на животната средина.

Неупотребениот лек се уништува во согласност со важечките прописи.

### **Рок на употреба**

5 години

Не смеете да се користите лекот **Progesteron depo/Прогестерон депо** по истек на рокот на употреба назначен на пакувањето.

Рокот на употреба истекува на последниот ден од наведениот месец.

#### **Начин на издавање на лекот**

Лекот може да се употребува во здравствена установа.

#### **Датум на последна ревизија на внатрешното упатство**

*Внатрешното упатство е одобрено тај 2017.*

#### **Број на одобрение за ставање на лекот во промет**

15-9371/12 на 25.12.2012.

### **СЛЕДНИТЕ ИНФОРМАЦИИ СЕ НАМЕНЕТИ ИСКЛУЧИВО ЗА ЗДРАВСТВЕНИТЕ РАБОТНИЦИ**

#### **Терапевтски индикации**

Хабитуален и заканувачки абортуси поради недостаток на жолто тело.

Состојби во гинекологијата каде паренталната примена на лекот е потребна:

- Инсуфициенција на прогестерон (дисменореја, нерегуларни менструални циклуси, предменструален синдром, мастодинија...),
- Стерилитет по лутеална инсуфициенција,
- Вештачки циклус во асоцијација со естроген.

Акушерски индикации:

- Заканувачки абортус или превенција на хабиуален абортус поради докажана лутеална инсуфициенција,
- Заканувачки предвремен абортус поради хипермотилитет на матката.

#### **Дозирање и начин на употреба**

Како и сите маслени раствори и **Progesteron depo/Прогестерон депо** мора да се администрира како интрамускулна инјекција.

Искуствата покажале дека ретките минливи реакции, за време на инјектирањето или веднаш по инјекцијата од маслен раствор (како нагон за кашлање, напади на кашлање, краток здив) може да се спречат со бавна апликација на инјекцијата. Во согласност со најновите научни сознанија било која медицинска терапија во почетокот на бременоста бара постоење на јасни индикации.

Ова, на сличен начин, се однесува и на примената на хормонски препарати, како што е **Progesteron depo/Прогестерон депо** за одржување на бременоста. Затоа, **Progesteron depo/Прогестерон депо** може да се користи само ако пациентката итно да сака да има

бебе, особено ако постои инсуфициенција на жолтото тело и абортус во историјата на болести на пациентот.

Да се постигне целта и да се одржина бременоста **Progesteron depo/Прогестерон депо** мора да се администрира во доволно високи дози во текот на подолг временски период.

### **Возрасни:**

Лекот **Progesteron depo/Прогестерон депо** се администрира во форма на длабока интрамускулна инјекција. Дозата е прилагодена индивидуално за секој пациент поединечно. Се препорачува да се користи стаклен шприц за инјектирање. Сепак, имајќи ги предвид информациите од компетитивните студии, можно е да се користат и полипропиленски шприцеви. Во овој случај, инјекцијата треба да се даде веднаш по полнењето шприцот.

*Состојби во гинекологијата* каде паренталната примена на лекот е потребна:

- Инсуфициенција на прогестерон (дисменореја, нерегуларни менструални циклуси, предменструален синдром, мастодинија)
- Стерилитет поради инсуфициенција на жолтото тело)
- Вештачки циклус во асоцијација со естроген

Доза од 250 mg, во форма на длабока интрамускулна инјекција, 16-тиот ден од циклусот (10 дена после почетокот на лачењето на естрогенот, во случај на вештачки циклус).

Доколку не дојде до нормално менструално крварење и регулирање на циклусот, веројатно постои недостаток на секрецијата на естрогенот и пред примената на депо-прогестеронот, потребна е примена на естроген.

Во овој случај се препорачува следнава циклична терапија:

-Првиот ден од менструалниот циклус 20 mg естрадиол валерта интрамускулно, а 15-тиот ден од циклусот 250 mg депо-прогестерон и 5 mg естрадиол валерата.

Хабитуален абортус

Веднаш по дијагностичкото потврдување на бременоста, 1 до 2 ампули од лекот **Progesteron depo/Прогестерон депо** се аплицираат интрамускулно во неделни интервали во текот на првите месеци од бременоста, во поединечни случаи дури и подолго.

### Заканувачки абортус

Терапијата почнува со давање на 2 ампули од лекот **Progesteron depo/Прогестерон депо** интрамускулно 2-3 пати неделно, додека не престане крварењето. За тој период се препорачува строго мирување.

После тоа, се дава 1 ампула од лекот **Progesteron depo/Прогестерон депо** интрамускулно 2 пати неделно, во период од неколку недели се додека пациентката има крварење или други тегоби иако повторно може да биде во движење.

Давањето на лекот **Progesteron depo/Прогестерон депо** како заштита за подолг временски период е индивидуално.



## **Контраиндикации**

- Реакции на пречувствителност на активната супстанца или некоја друга состојка на лекот;
- Гестационен херпес ( гестационен пемфигоид) ;
- Постоење на тумор во црниот дроб во минатото или сегашноста,
- Тромбофлебитис, тромбоемболија, церебрална апоплекси тековни или историски;
- Недијагностицирано вагинално крварење;
- Рак на дојка;
- Значајно нарушена функција на црниот дроб или заболување на црниот дроб;
- Порфирија.

## **Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употребата на лекот**

Темелни општи лекарски прегледи (вклучувајќи и мерење на крвниот притисок, тестирање на урината за шеќер, спроведување на дијагностички тестови на црниот дроб) мора да бидат спроведени пред почетокот на лекувањето за било кое заболување, потребите од лекување и сите фактори на ризик.

Потребна е посебна грижа и внимание во случај на дијабетес мелитус.

Иако не постои убедлив доказ дека прогестеронот е ефикасен во одржувањето на бременоста по претходен абортус, може да биде потребно пробно лекување во зависност од индивидуалните околности.

За време на продолжен третман потребно да се осигура продолжување на бременоста со спроведување на соодветен преглед (на пример, ултразвук) и имунолошки тестови, бидејќи мртвиот ембрион може да биде задржан благодарение на релаксирачкиот ефект кој го има лекот **Progesteron depo/Прогестерон депо** на матката.

8 до 14 дена по неуспешно лекување на спонтан абортус и потребна киретажа , крварење поради повлекување на лекот може понекогаш да се јави заради континуирано дејство на лекот **Progesteron depo/Прогестерон депо** кое се намалува постепено. Понатамошни мерки не се потребни. Интраваскуларна инјекција треба да се избегнува по секоја цена.

**Progesteron depo/Прогестерон депо** првенствено се користи во случај на инсуфициенција на секреција на жолтото тело. Повеќе од 50% од абортусите се должат на хромозомските абнормалности кај кои терапијата со прогестерон само би го одложила времето на абортусот.

Употребата на прогестерон не се препорачува по 36-тата недела од бременоста поради ризикот од аменореа и метрорагија по породувањето.

**Progesteron depo/Прогестерон депо** треба да се применува многу внимателно кај пациентите со: ренална и хепатална инсуфициенција, срцева слабост, хипертензија, астма, мигрена, конвулзивни болести (кои може да произлезат како резултат на влошување на способноста за задржување на течностите во телото), депресија (ако има влошување,

употребата на лекот треба да се прекине), а кај дијабетичарите (можно е да се намали толеранцијата на глукоза).

Доколку има рани симптоми, или се претпоставува појава на тромбоемболија (белодробна, ретинална, коронарна), цереброваскуларна исуфициенција, мезентеричната тромбоза или настане промена на видот, лекот треба веднаш се прекине.

### **Интеракции со други лекови и други видови на интеракции**

***Не се препорачува истовремена примена на прогестеронот со индукторни ензими:*** антиконвулзивите (карбамазепин, фенобарбитон, фенитоин, примидон), барбитурати, грисеофулвин, рифабутин, рифампицин, поради намалената ефективност на прогестинот.

Доколку истовремено се примаат **Progesteron depo/Прогестерон депо** и антидијабетички лекови (орални антидијабетици или инсулин), може да биде потребно да се коригира дозата на антидијабетиците.

Прогестагените може да го инхибираат метаболизмот на циклоспоринот и да доведат до зголемување на неговата концентрација во плазмата.

### **Употреба на лекот во периодот на бременост и доење**

Хидроксипрогестеронкапроат може да се користи само ако пациентката сака итно да има бебе, ако постои исуфициенција на жолто тело или абортус во историјата на болести. Не постојат јасни докази од клиничките студии или постмаркетингшките искуства за штетноста на лекот **Progesteron depo/Прогестерон депо** за време на бременоста.

Поради малите количини на хормони кои преминуваат во мајчиното млеко, треба внимателно да се процени односот помеѓу ризоците и користа при доење.

### **Влијание на психофизичките способности при управувањето со моторни возила и ракување со машини**

Не е применливо.

### **Несакани дејства**

Поголемиот број од несаканите дејства во врска со примената на производите кои содржат само прогестерон се наведени во делот 4.4“ Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба на лекот”.

Следните несакани дејства се пријавени кај пациентките кои користеле **Progesteron depo/Прогестерон депо**, но сепак некогаш не може да се утврди причината и последиците од појавата.

Во табелата подолу се наведени несаканите дејства, класифицирани според системот на органи според MedDRA. Инциденцата на несаканите дејства се базира врз основа на постмаркетингшките студии и литератури.

Многу често $\geq 1/10$	Често $\geq 1/100$ и $< 1/10$	Повремено ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Ретко ( $\geq 1/10000$ и $< 1/1000$ )	Многу ретко ( $< 1/10000$ )
<b>Имунолошки нарушувања</b>				Анафилактоидни реакции
Алергиски кожни реакции на пример алергиски исип, алергиска уртикарија, алергиски едем				
<b>Општи нарушувања и состојба на местото на апликација</b>				
Реакции на местото на апликација, црвенило, оток, болка				

### **Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања**

Искуствата покажале дека ретките минливи реакции, за време на инјектирањето или веднаш по инјекцијата од маслен раствор (како нагон за кашлање, напади за кашлање, и краток здив) може да се спречат со бавна апликација на инјекцијата.

### **Гастроинтестинални нарушувања**

Во ретки случаи, по администрација на хормонската активна супстанца, како што е онаа која е содржана во **Progesteron depo/Прогестерон депо**, се јавиле некои бенигни, а уште поретко малигни тумори на црниот дроб кои во поединечни случаи довеле до крварење во абдоминалната шуплина и го загрозиле животот на пациентот.

Ако постои силна болка во горниот дел на абдоменот, или доколку се јави зголемување на црниот дроб или на интраабдоминално крварење, диференцијално-дијагностички, треба да се разгледа можноста за постоење на тумор на црниот дроб и треба да се прекине терапијата со лекот.

### **Предозирање**

На основа на студиите за акутна токсичност на експерименти со животни, ризикот од настанување на несакани дејства по предозирање е мал.