

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мотониум®**Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Мотониум®**Международное непатентованное наименование:** домперидон**Лекарственная форма:** суспензия для приема внутрь**Состав на 1 мл:****Действующее вещество:** домперидон (в пересчете на 100 %) – 1,00 мг.**Вспомогательные вещества:** сорбитол жидкий некристаллизующийся – 455,40 мг, смесь целлюлоза микрокристаллическая + кармеллоза натрия (целлюлоза микрокристаллическая – 86 %, кармеллоза натрия – 14 %) – 12,00 мг, метилпарагидроксибензоат – 1,80 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0,20 мг, натрия сахаринат – 0,20 мг, полисорбат 20 – 0,10 мг, натрия гидроксид – 0,01 мг, вода очищенная – до получения суспензии объемом 1,00 мл.**Описание**

Гомогенная суспензия белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противорвотное средство – дофаминовых рецепторов блокатор центральный.**Код АТХ:** A03FA03.**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Домперидон – антагонист дофамина, обладающий противорвотными свойствами. Домперидон плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Применение домперидона редко сопровождается экстрапирамидными побочными действиями, особенно у взрослых, но домперидон стимулирует выделение пролактина из гипофиза. Его противорвотное действие может быть обусловлено сочетанием периферического (гастрокинетического) действия и антагонизма к

рецепторам дофамина в хеморецепторной триггерной зоне, которая находится за пределами гематоэнцефалического барьера.

Исследования на животных и низкие концентрации препарата, выявляемые в головном мозге, свидетельствуют о преимущественно периферическом действии домперидона на дофаминовые рецепторы.

При применении внутрь домперидон увеличивает продолжительность антральных и дуоденальных сокращений, ускоряет опорожнение желудка и повышает давление сфинктера нижнего отдела пищевода. Домперидон не оказывает действия на желудочную секрецию.

Фармакокинетика

При приеме натощак домперидон быстро абсорбируется после приема внутрь, пиковые плазменные концентрации достигаются в течение 30-60 минут. Низкая абсолютная биодоступность домперидона при приеме внутрь (примерно 15 %) связана с интенсивным пресистемным метаболизмом в кишечной стенке и печени.

Домперидон следует принимать за 15-30 минут до еды. Снижение кислотности в желудке приводит к ухудшению всасывания домперидона. Биодоступность при приеме внутрь снижается при предварительном приеме циметидина и натрия бикарбоната. При приеме препарата после еды для достижения максимальной абсорбции требуется больше времени, а площадь под фармакокинетической кривой (AUC) несколько увеличивается.

При приеме внутрь домперидон не накапливается и не индуцирует собственный метаболизм; пиковый плазменный уровень 21 нг/мл через 90 минут после 2 недель приема препарата внутрь в дозе 30 мг в сутки был практически таким же, как уровень 18 нг/мл после приема первой дозы. Домперидон связывается с белками плазмы на 91-93 %. Исследования распределения препарата с радиоактивной меткой у животных показали широкое распределение его в тканях, но низкие концентрации в головном мозге. Небольшие количества препарата проникают через плаценту у крыс.

Домперидон подвергается быстрому и интенсивному метаболизму путем гидроксилирования и N-деалкилирования. Исследования метаболизма *in vitro* с применением диагностических ингибиторов показали, что изофермент CYP3A4 является основной формой цитохрома P450, участвующей в N-деалкилировании домперидона, в то время как изоферменты CYP3A4, CYP1A2 и CYP2E1 участвуют в ароматическом гидроксилировании домперидона.

Выведение с мочой и калом составляет 31 % и 66 % от дозы при приеме внутрь, соответственно. Доля препарата, выделяющегося в неизмененном виде, является небольшой (10 % – с калом и приблизительно 1 % – с мочой).

Плазменный период полувыведения после однократного приема внутрь составляет 7-9 часов у здоровых добровольцев, но повышается у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

У таких больных (сывороточный креатинин > 6 мг/100 мл, т. е. $> 0,6$ ммоль/л) период полувыведения домперидона увеличивается с 7,4 до 20,8 часа, но концентрации препарата в плазме ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Малое количество неизмененного препарата (около 1 %) выводится почками.

У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (оценка 7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью), AUC и $C_{\max}$ домперидона были в 2,9 и 1,5 раза выше, чем у здоровых добровольцев, соответственно. Доля несвязанной фракции повышалась на 25 % и период полувыведения увеличивался с 15 до 23 часов. У пациентов с легким нарушением функции печени отмечались несколько сниженные системные уровни препарата в сравнении с таковыми у здоровых добровольцев на основе $C_{\max}$ и AUC, без изменений связывания с белками или периода полувыведения. Пациенты с тяжелым нарушением функции печени не изучались.

Показания к применению

1. Комплекс диспептических симптомов, часто ассоциирующийся с замедленным опорожнением желудка, желудочно-пищеводным рефлюксом, эзофагитом:
 - чувство переполнения в эпигастрии, ранняя насыщаемость, ощущение вздутия живота, боль в верхней части живота;
 - отрыжка, метеоризм;
 - тошнота, рвота;
 - изжога, срыгивание желудочным содержимым или без него.
2. Тошнота и рвота функционального, органического, инфекционного происхождения, вызванные радиотерапией, лекарственной терапией или нарушением диеты. Специфическим показанием является тошнота и рвота, вызванные антагонистами дофамина в случае их применения при болезни Паркинсона (такими как L-допа и бромокриптин).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к домперидону или любому из компонентов препарата;
- пролактин-секретирующая опухоль гипофиза (пролактинома);
- одновременный прием пероральных форм кетоконазола, эритромицина или других мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, вызывающих удлинение интервала QTc, таких как кларитромицин, итраконазол, флуконазол, позаконазол, ритонавир, саквинавир, амиодарон, телитромицин, телапревир и вориконазол (см. разделы «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- в случаях, когда стимулирование двигательной функции желудка может быть опасным, например, при желудочно-кишечном кровотечении, механической непроходимости или прободении;
- нарушения функции печени средней или тяжелой степени;
- непереносимость фруктозы (т.к. препарат содержит сорбитол);

- детский возраст до 12 лет при массе тела менее 35 кг.

С осторожностью

- нарушение функции почек;
- нарушение ритма и проводимости сердца, в том числе удлинение интервала QT, нарушения электролитного баланса, застойная сердечная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данных о применении домперидона во время беременности недостаточно. К настоящему времени не имеется данных о повышении риска пороков развития у людей. Тем не менее, препарат следует назначать при беременности только, если его применение оправдано ожидаемой терапевтической пользой.

Период грудного вскармливания

Количество домперидона, которое может попасть в организм ребенка с грудным молоком, является небольшим. Максимальная относительная доза для младенцев (%) оценивается на уровне около 0,1 % от дозы, принятой матерью в расчете на массу тела. Неизвестно, оказывает ли этот уровень отрицательное воздействие на новорожденных. В связи с этим при применении препарата в период грудного вскармливания следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Рекомендуется принимать препарат до еды, в случае приема после еды абсорбция домперидона немного замедляется.

Взрослые и подростки старше 12 лет и дети с массой тела 35 кг и более и дети до 12 лет с массой тела 35 кг и более: 10 мл 3 раза в сутки. Максимальная суточная доза – 30 мл (30 мг).

Препарат должен применяться в наименьшей эффективной дозировке.

Не рекомендуется превышать максимальную суточную дозировку.

У детей передозировка может вызывать нарушения со стороны нервной системы (см. «Передозировка»).

У пациентов всех возрастных категорий обычно для терапии острой тошноты и рвоты максимальная продолжительность непрерывного приема препарата не должна превышать одну неделю. Если тошнота и рвота продолжаются дольше одной недели, пациенту следует повторно проконсультироваться со своим врачом. По другим показаниям продолжительность терапии составляет 4 недели. Если симптомы не исчезают в течение 4 недель, необходимо провести повторное обследование пациента и оценить необходимость в продолжении терапии.

Использование у пациентов с нарушениями функции почек

Поскольку период полувыведения домперидона увеличивается при тяжелых нарушениях функции почек, при повторном применении частота приема препарата должна быть снижена до 1-2 раз в сутки в зависимости от тяжести нарушений; может также потребоваться снижение дозы. При длительной терапии следует проводить регулярное обследование таких пациентов (см. раздел «Особые указания»).

Использование у пациентов с нарушениями функции печени

Применение препарата противопоказано у пациентов со среднетяжелой (7-9 по классификации Чайлд-Пью) или тяжелой (> 9 по классификации Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»). У пациентов с легкой (5-6 по классификации Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью коррекции дозы препарата не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Указания по применению

Перед употреблением следует перемешать содержимое флакона, осторожно взбалтывая его во избежание образования пены.

В комплекте упаковки есть двусторонняя мерная ложка или дозирующая пипетка (шприц).

Использование двусторонней мерной ложки

Разовая дозировка – 10 мл (2 двусторонние мерные ложки по 5 мл).

После использования промойте двустороннюю мерную ложку в теплой воде.

Использование дозирующей пипетки (шприца)

Разовая дозировка – 10 мл (2 дозирующие пипетки (шприца)).

Плотно вставьте дозирующую пипетку (шприц) в горлышко флакона.

Переверните флакон вверх дном и плавно потяните поршень вниз, набирая суспензию в шприц до нужной отметки. Верните флакон в исходное положение и выньте дозирующую пипетку (шприц), аккуратно поворачивая его. Поместите дозирующую пипетку (шприц) в ротовую полость и медленно нажимайте на поршень, плавно выпуская суспензию.

После использования промойте дозирующую пипетку (шприц) в теплой воде и высушите ее в недоступном для детей месте.

Побочное действие

По данным клинических исследований

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у ≥ 1 % пациентов, принимавших препарат: депрессия, тревога, снижение или отсутствие либидо, головная боль, сонливость, акатизия, диарея, сухость во рту, сыпь, зуд, увеличение молочных желез/гинекомастия, боль и чувствительность в области молочных желез, галакторея, нарушения менструального цикла и аменорея, нарушение лактации, астения.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у < 1 % пациентов, принимавших препарат: гиперчувствительность, крапивница, отек молочных желез, выделения из молочных желез.

Приведенные ниже нежелательные эффекты классифицировали следующим образом: *очень часто* (≥ 10 %), *часто* (≥ 1 %, но < 10 %), *нечасто* ($\geq 0,1$ %, но < 1 %), *редко* ($\geq 0,01$ %, но $< 0,1$ %) и *очень редко* ($< 0,01$ %), включая отдельные случаи.

По данным спонтанных сообщений о нежелательных явлениях, выявленных в пострегистрационном периоде применения препарата

Нарушения со стороны иммунной системы. Очень редко: анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

Психические нарушения. Очень редко: повышенная возбудимость (преимущественно у детей), нервозность.

Нарушения со стороны нервной системы. Очень редко: головокружение, экстрапирамидные расстройства и судороги (преимущественно у детей).

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Очень редко: удлинение интервала QT, серьезные желудочковые аритмии*, внезапная коронарная смерть*.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Очень редко: крапивница, ангионевротический отек.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Очень редко: задержка мочи.

Лабораторные и инструментальные данные. Очень редко: отклонения лабораторных показателей функции печени, повышение уровня пролактина крови.

Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационных клинических исследований

Нарушения со стороны иммунной системы. Частота неизвестна: анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

Психические нарушения. Нечасто: повышенная возбудимость (преимущественно у детей), нервозность.

Нарушения со стороны нервной системы. Часто: головокружение. Редко: судороги (преимущественно у детей). Частота неизвестна: экстрапирамидные расстройства (преимущественно у детей).

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Частота неизвестна: удлинение интервала QT, серьезные желудочковые аритмии*, внезапная коронарная смерть*.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Частота неизвестна: ангионевротический отек.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Нечасто: задержка мочи.

Лабораторные и инструментальные данные. Нечасто: отклонения лабораторных показателей функции печени. Редко: повышение уровня пролактина крови.

*В некоторых эпидемиологических исследованиях было показано, что применение домперидона может быть связано с повышением риска развития серьезных желудочковых аритмий или внезапной смерти. Риск возникновения данных явлений более вероятен у пациентов старше 60 лет и у пациентов, принимающих препарат в суточной дозе более 30 мг. Рекомендовано применение домперидона в наименьшей эффективной дозе у взрослых и детей.

Передозировка

Симптомы

Случаи передозировки были отмечены, в основном, у грудных детей и детей старшего возраста. Симптомы передозировки могут включать повышенную возбудимость, изменение сознания, судороги, дезориентацию, сонливость и экстрапирамидные реакции.

Лечение

Специфического антидота домперидона не существует. В случае передозировки рекомендуется промывание желудка в течение одного часа с момента приема препарата и применение активированного угля. Рекомендуется внимательно следить за состоянием пациента и проводить поддерживающую терапию. Антихолинергические средства, препараты, применяемые для лечения паркинсонизма, или антигистаминные препараты могут оказаться эффективными при возникновении экстрапирамидных реакций.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Антихолинергические препараты могут нейтрализовать действие препарата. Пероральная биодоступность препарата уменьшается после

предшествующего приема циметидина или натрия гидрокарбоната. Не следует принимать антацидные и антисекреторные препараты одновременно с домперидоном, так как они снижают его биодоступность после приема внутрь (см. раздел «Особые указания»).

Главную роль в метаболизме домперидона играет изофермент CYP3A4. Результаты исследований *in vitro* и клинический опыт показывают, что одновременное применение препаратов, которые значительно ингибируют этот изофермент, может вызывать повышение концентраций домперидона в плазме. Поэтому сочетанное применение домперидона с сильнодействующими ингибиторами CYP3A4, которые, по полученным данным, вызывают удлинение интервала QT, противопоказано. Необходимо соблюдать осторожность при сочетанном применении домперидона с сильнодействующими ингибиторами CYP3A4, которые не вызывают удлинение интервала QT, а также с лекарственными средствами, которые, по полученным данным, вызывают удлинение интервала QT.

К числу сильных ингибиторов CYP3A4 относятся:

- Азольные противогрибковые препараты, такие как флуконазол*, итраконазол, кетоконазол* и вориконазол*;
- Антибиотики-макролиды, например, кларитромицин* и эритромицин*;
- Ингибиторы протеазы ВИЧ, например, ампренавир, атазанавир, фосампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир;
- Антагонисты кальция, такие как дилтиазем и верапамил;
- Амиодарон*;
- Апрепитант;
- Нефазодон;
- Телитромицин*.

(Препараты, помеченные звездочкой, кроме того, удлиняют интервал QTc (см. раздел «Противопоказания»)).

В ряде исследований фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий домперидона с пероральным кетоконазолом и пероральным

эритромицином у здоровых добровольцев было показано, что эти препараты значительно ингибируют первичный метаболизм домперидона, осуществляемый изоферментом CYP3A4.

При одновременном приеме 10 мг домперидона 4 раза в сутки и 200 мг кетоконазола 2 раза в сутки отмечалось удлинение интервала QTc в среднем на 9,8 мс в течение всего периода наблюдения, в отдельные моменты изменения варьировали от 1,2 до 17,5 мс. При одновременном приеме 10 мг домперидона 4 раза в сутки и 500 мг эритромицина 3 раза в сутки отмечалось удлинение интервала QTc в среднем на 9,9 мс в течение всего периода наблюдения, в отдельные моменты изменения варьировали от 1,6 до 14,3 мс. В каждом из этих исследований $C_{\max}$ и AUC домперидона были увеличены примерно в три раза (см. раздел «Противопоказания»).

В настоящее время неизвестно, какой вклад в изменение интервала QTc вносят повышенные концентрации домперидона в плазме.

В этих исследованиях монотерапия домперидоном (10 мг четыре раза в сутки) привела к удлинению интервала QTc на 1,6 мс (исследование кетоконазола) и на 2,5 мс (исследование эритромицина), тогда как монотерапия кетоконазолом (200 мг два раза в сутки) и монотерапия эритромицином (500 мг три раза в сутки) привели к удлинению интервала QTc на 3,8 и 4,9 мс соответственно в течение всего периода наблюдения.

В другом исследовании с применением многократных доз у здоровых добровольцев не было обнаружено значимого удлинения интервала QTc во время стационарной монотерапии домперидоном (40 мг четыре раза в сутки, общая суточная доза 160 мг, что существенно превышает рекомендуемую максимальную суточную дозу). При этом концентрации домперидона в плазме были сходны с таковыми в исследованиях взаимодействия домперидона с другими препаратами.

Сочетанное применение антихолинергических лекарственных средств (например, декстрометорфана, дифенгидрамина) может препятствовать развитию антидиспептических эффектов домперидона.

Поскольку домперидон обладает гастрокинетическим действием, он мог бы влиять на абсорбцию одновременно применяющихся пероральных препаратов, в частности, препаратов с пролонгированным высвобождением активного вещества, или препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Однако применение домперидона у пациентов на фоне приема парацетамола или дигоксина не влияло на уровень этих препаратов в крови.

Препарат можно принимать одновременно с:

- нейролептиками, действие которых он не усиливает;
- с агонистами дофаминергических рецепторов (бромокриптин, леводопа), поскольку он угнетает их нежелательные периферические эффекты, такие как нарушения пищеварения, тошнота и рвота, не влияя при этом на их центральные эффекты.

Особые указания

При совместном применении препарата с антацидными или антисекреторными препаратами последние следует принимать после, а не до еды, т.е. их не следует принимать одновременно с препаратом Мотониум®.

Суспензия для приема внутрь Мотониум® содержит сорбитол и не рекомендована для приема пациентами с непереносимостью сорбитола.

Применение у детей

Препарат в редких случаях может вызывать неврологические побочные эффекты (см. раздел «Побочное действие»). В связи с этим следует строго придерживаться рекомендованной дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Неврологические нежелательные эффекты могут быть вызваны у детей передозировкой препарата, но необходимо принимать во внимание и другие возможные причины таких эффектов.

Применение при заболеваниях сердечно-сосудистой системы

В некоторых эпидемиологических исследованиях было показано, что применение домперидона может быть связано с повышением риска

серьезных желудочковых аритмий или внезапной коронарной смерти (см. раздел «Побочное действие»).

Риск может быть более вероятен у пациентов старше 60 лет и у пациентов, принимающих препарат в суточных дозах более 30 мг.

Пациенты старше 60 лет перед приемом препарата должны проконсультироваться с врачом (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Применение домперидона и прочих препаратов, приводящих к удлинению интервала QTc, не рекомендовано у пациентов с имеющимися нарушениями проводимости, в частности, удлинением интервала QTc, и у пациентов с выраженными нарушениями электролитного баланса (гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомагниемия) или с брадикардией, или у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца, такими как застойная сердечная недостаточность. Как известно, на фоне нарушения электролитного равновесия и брадикардии повышается риск возникновения аритмий.

В случае появления признаков или симптомов, которые могут быть связаны с сердечной аритмией, терапию препаратом необходимо прекратить и проконсультироваться у врача.

Применение при заболеваниях почек.

Так как очень небольшой процент препарата выводится почками в неизмененном виде, то коррекция разовой дозы у больных с почечной недостаточностью не требуется. Однако при повторном назначении препарата частота применения должна быть снижена до одного-двух раз в сутки, в зависимости от тяжести нарушений функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы»). При длительной терапии пациенты должны находиться под регулярным наблюдением.

Потенциал лекарственного взаимодействия

Основной путь метаболизма домперидона осуществляется посредством CYP3A4. In vitro данные и результаты исследований у человека показывают, что сопутствующее применение лекарственных средств, значительно ингибирующих этот фермент, может сопровождаться увеличением

концентраций домперидона в плазме. Сочетанное применение домперидона с сильнодействующими ингибиторами CYP3A4, которые, по полученным данным, вызывают удлинение интервала QT, противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении домперидона с сильнодействующими ингибиторами CYP3A4, которые не вызывают удлинение интервала QT, такими как индинавир, и необходим тщательный мониторинг пациентов на предмет возникновения признаков или симптомов нежелательных реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Необходимо соблюдать осторожность при сочетанном применении домперидона с лекарственными средствами, которые, по полученным данным, вызывают удлинение интервала QT, и необходим тщательный мониторинг пациентов на предмет возникновения признаков или симптомов сердечно-сосудистых нежелательных реакций.

Примеры таких лекарственных средств:

- антиаритмические средства класса IA (например, дизопирамид, хинидин);
- антиаритмические средства класса III (например, амиодарон, дофетилид, дронедаарон, ибутилид, соталол);
- определенные антипсихотики (например, галоперидол, пимозид, сертиндол);
- определенные антидепрессанты (например, циталопрам, эсциталопрам);
- определенные антибиотики (например, левофлоксацин, моксифлоксацин);
- определенные противогрибковые средства (например, пентамидин);
- определенные противомалярийные средства (например, галофантрин);
- определенные желудочно-кишечные лекарственные средства (например, доласетрон);
- определенные противоопухолевые лекарственные средства (например, торемифен, вандетаниб);

- некоторые другие лекарственные средства (например, бепридил, метадон).

Если лекарственное средство пришло в негодность, или истек срок годности - не выливайте его в сточные воды и на улицу. Поместите лекарственное средство в пакет и положите в мусорный контейнер. Эти меры помогут защитить окружающую среду.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций в связи с риском развития побочных реакций, которые могут влиять на указанные способности.

Форма выпуска

Суспензия для приема внутрь 1 мг/мл.

По 100 мл во флаконы из коричневого стекла с адаптером для дозирующей пипетки (шприца) из полиэтилена и крышкой полиэтиленовой или во флаконы из коричневого стекла с крышкой полиэтиленовой.

На флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Каждый флакон вместе с дозирующей пипеткой (шприцом) или двусторонней мерной ложкой объемом 2,5 мл с одной стороны и 5 мл с другой стороны и инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В оригинальной упаковке (пачке) при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения / организация, принимающая претензии потребителей

АО «АВВА РУС», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, корп. 9.

Тел./факс: +7 (495) 956-75-54.

avva-rus.ru

drug.safety@avva-rus.ru

Производитель

АО «АВВА РУС», Россия, Кировская обл., г. Киров, ул. Луганская, д. 53А.

Тел.: +7 (8332) 25-12-29; +7 (495) 956-75-54.