

## **INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN**

### **TORISEL 30 mg koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning** Temsirolimus

**Læs denne indlægsseddel grundigt inden De begynder at få medicinen.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at få TORISEL
3. Sådan bliver De behandlet med TORISEL
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

## **1. VIRKNING OG ANVENDELSE**

De har fået ordineret TORISEL, fordi De har en af følgende kræftformer:

- fremskreden nyrekræft
- tidligere behandlet mantlecellelymfom, en form for kræft som påvirker lymfekirtlerne

TORISEL er en selektiv hæmmer af mTOR (pattedyrmål for rapamycin), som blokerer væksten og delingen af kræftceller.

## **2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT FÅ TORISEL**

### **Brug ikke TORISEL**

- hvis De er overfølsom (allergisk) over for temsirolimus, polysorbat 80 eller et af de øvrige indholdsstoffer i TORISEL.
- hvis De er overfølsom (allergisk) over for sirolimus (bruges til at forebygge, at kroppen afstøder transplanterede nyrer), da sirolimus frigives fra temsirolimus i kroppen.
- hvis De har mantlecellelymfom og leverproblemer, skal De fortælle det til lægen.

### **Vær ekstra forsigtig med at få TORISEL**

- hvis De er overfølsom (allergisk) over for antihistaminer, eller De ikke kan tage antihistaminer af andre medicinske grunde.
- hvis De har højt kolesteroltal, kan TORISEL få triglycerider og/eller kolesterol til at stige. Dette kan kræve behandling med lipidsænkende medicin (medicin, der bruges til at sænke kolesterol i blodet).
- hvis De skal have foretaget en operation, hvis De for nylig har fået foretaget en større operation, eller hvis De stadig har et sår, der ikke er helet op efter kirurgi. Dette skal De fortælle lægen, inden De får denne medicin, da TORISEL kan øge risikoen for problemer i forbindelse med sårhelingen.
- hvis De planlægger at blive vaccineret under behandlingen med TORISEL, kan vaccinationen være mindre effektiv. Visse vaccinationer bør undgås under behandling med TORISEL.
- hvis De har nyresvigt eller nyreproblemer i Deres sygehistorie.
- hvis De har leverproblemer i Deres sygehistorie.
- hvis du er et barn eller en ung under 18 år, vil lægen vurdere den mulige fordel for dig i forhold til risikoen.

- hvis De er over 65 år, kan der være større risiko for at få visse bivirkninger herunder hævelse i ansigtet, diaré, lungebetændelse, angst, depression, stakåndethed, nedsat antal hvide blodlegemer, muskelsmerter, smagsændringer, øvre luftvejsinfektioner, væske omkring lungerne, sår og infektioner i munden og/eller fordøjelseskanalen og løbende næse, svimmelhed og infektioner.
- hvis De har svulster i hjernen eller i rygmarven eller tager medicin for at forebygge blodpropper (som f.eks. warfarin), kan du have større risiko for at få hjerneblødning.

### **TORISEL kan også**

- øge blodsukkerniveauet og forværre sukkersyge (diabetes mellitus). Dette kan medføre behov for insulin og/eller anden medicin mod sukkersyge. Fortæl det til lægen, hvis De får usædvanlig stor tørst eller øget vandladningshyppighed eller -mængde.
- svække Deres immunsystem. De kan derfor have risiko for at få en infektion, mens De får TORISEL.
- medføre åndenød, hoste og feber. Fortæl det til lægen, hvis De får nye symptomer eller oplever en forværring af disse symptomer.
- øge risikoen for hjerneblødning (blødning i hjernen).
- medføre grå stær, når det tages sammen med interferon- $\alpha$  (et lægemiddel, der bruges til behandling af leverbetændelse og kræft).
- forårsage alvorlige allergiske reaktioner. Fortæl det til lægen, hvis De får vejrtrækningsbesvær og/eller hævelse i ansigtet.
- forårsage en nedgang i antallet af blodplader, som får blodet til at størkne, hvilket kan øge risikoen for blødning.

### **Brug af anden medicin**

Visse lægemidler kan gribe ind i nedbrydningen eller omsætningen af TORISEL. Specielt skal De informere lægen, hvis De tager et af følgende:

- proteasehæmmere, der anvendes til behandling af HIV
- antibiotika (herunder rifampin) eller svampedræbende medicin (herunder ketoconazol), der anvendes til behandling af infektioner
- nefazodon eller selektive serotonin re-uptake-hæmmere, der anvendes til behandling af depression
- antiepileptika herunder carbamazepin, phenytoin og phenobarbital
- rifabutin, der anvendes til at behandle infektion hos patienter med HIV og andre sygdomme
- urtemedicin eller naturlægemidler indeholdende perikon (*Hypericum perforatum*), der anvendes til behandling af mild depression
- angiotensin-konverterende enzymhæmmere (ACE-hæmmere), der anvendes til at behandle forhøjet blodtryk eller andre hjertekarsygdomme (som f.eks. enalapril, ramipril, lisinopril), amfifile lægemidler, der anvendes til at behandle uregelmæssig hjerterytme (som f.eks. amiodaron) eller statiner, der anvendes til at behandle højt kolesterol i blodet.

### **Brug af TORISEL sammen med mad og drikke**

- Grapefrugtjuice kan forøge koncentrationen af TORISEL i blodet og bør undgås.

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

### **Graviditet og amning**

TORISEL er ikke blevet undersøgt hos gravide kvinder, og det må ikke anvendes under graviditet. Det er vigtigt, at De, inden De får TORISEL, fortæller lægen, hvis De er gravid eller planlægger at blive gravid.

Kvinder i den fødedygtige alder skal undgå at blive gravide ved at bruge en effektiv svangerskabsforebyggende metode under behandlingen med TORISEL. Mænd med partnere i den fødedygtige alder, skal anvende lægeligt acceptabel svangerskabsforebyggelse, medens de får TORISEL.

Kvinder må ikke amme under behandling med TORISEL, da denne medicin kan påvirke barnets vækst og udvikling. Spørg lægen til råds, inden De ammer Deres barn, da det ikke vides, om TORISEL går over i modermælken.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Der er ikke udført undersøgelser om evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Imidlertid omfatter de meget almindelige bivirkninger en følelse af at være syg (kvalme og opkastning) og besvær med at falde i søvn eller sove igennem. Det anbefales, at De ikke kører bil umiddelbart efter behandlingen. De patienter, der får den høje dosis TORISEL til behandling af mantlecellelymfom, kan på grund af indholdet af alkohol i lægemidlet opleve en påvirkning af deres evne til at køre eller til at betjene maskiner.

### **Vigtig information om nogle af indholdsstofferne i TORISEL**

Denne medicin indeholder ethanol (alkohol) svarende til 17,6 ml øl eller 7,3 ml vin pr. 25 mg dosis. Patienter, der får den høje dosis på 175 mg TORISEL til den initiale behandling af mantlecellelymfom, kan få en alkoholdosis, der svarer til 123 ml øl eller 51 ml vin per dosis. Skadeligt for alkoholikere. Dette skal tages i betragtning ved behandling af gravide og ammende kvinder, børn og patienter i højrisikogrupper, herunder patienter med leversygdomme og epilepsi. Indholdet af alkohol i lægemidlet kan påvirke virkningen af andre lægemidler.

### **Børn og unge**

Der er utilstrækkelige data for patienter under 18 år. Behandling med denne medicin anbefales ikke til børn og unge.

## **3. SÅDAN BLIVER DE BEHANDLET MED TORISEL**

TORISEL vil altid blive klargjort og givet til Dem som en intravenøs infusion (ind i en blodåre) af en læge eller en anden sundhedsperson.

**TORISEL 30 mg koncentrat skal først fortyndes med 1,8 ml af fortyndingsmidlet for at opnå en koncentration på 10 mg/ml før injektion i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%)-injektionsvæske (se fortyndingsvejledningen sidst i indlægssedlen).**

Til nyrekræft er den anbefalede dosis 25 mg tilført (som drop) over en 30- til 60-minutters periode en gang om ugen.

Til mantlecellelymfom er den anbefalede dosis 175 mg tilført (som drop) over en 30- til 60-minutters periode en gang om ugen i 3 uger efterfulgt af doser på 75 mg om ugen tilført (som drop) over en 30- til 60-minutters periode.

De bør få en indsprøjtning direkte ind i en blodåre med et antihistamin (for at forsøge at forebygge en allergisk reaktion over for TORISEL) ca. 30 minutter før Deres TORISEL-dosis.

Behandling med TORISEL bør fortsætte, indtil De ikke længere har fordel af behandlingen, eller hvis De oplever uacceptable bivirkninger.

### **Hvis De har fået for meget TORISEL eller De har glemt en dosis**

Da denne medicin klargøres og indgives af sundhedspersonale, er det usandsynligt, at De vil få for meget.

Hvis De er bekymret for dette eller tror, at De har glemt en dosis, skal De straks sige det til lægen.

#### 4. BIVIRKNINGER

TORISEL kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Bivirkningerne kan være mere udtalte ved den høje dosis på 175 mg om ugen i begyndelsen af behandlingen mod mantlecellelymfom.

**Meget almindelige alvorlige bivirkninger, der ses hos mere end 1 ud af 10 patienter, der behandles med TORISEL, er:**

- Nedsat antal hvide blodlegemer, hvilket kan øge risikoen for infektion.
- Forhøjede niveauer af sukker i blodet hos patienter med og uden sukkersyge.
- Forhøjede niveauer af kolesterol og triglycerid i blodet.
- Nedsat antal blodplader, der medvirker til, at blodet kan størkne. Dette kan øge risikoen for blødning\*\*.

**Almindelige alvorlige bivirkninger, der ses hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter, der behandles med TORISEL, er:**

- Blodpropper i venerne.
- Allergiske (overfølsomheds-)reaktioner/reaktioner ved infusionen (herunder nogle livstruende og sjældne, fatale reaktioner [sjældnen betyder færre end 1 ud af 1.000 patienter]). De skal straks fortælle det til lægen, hvis De får symptomer på nældefeber i de dybe lag af hud og slimhinder som f.eks opsvulmning i ansigt, tunge eller svælg og åndedrætsbesvær.
- Perforation af tarmen (mantlecellelymfom)\*.
- Lungebetændelse.
- Nyresvigt eller nyreproblemer.
- Problemer med sårheling.
- Pleuraekssudater (væske omkring lungerne).

**Følgende bivirkninger og hyppigheder er dem, der er set hos patienter, der er blevet behandlet med TORISEL:**

**Meget almindelige bivirkninger, der forekommer hos mere end 1 ud af 10 patienter, er:**

Almindelig svaghedsfølelse, kuldegysninger\*\*, hævelse på grund af væskeophobning, smerter (herunder mave-, ryg-, bryst- og ledsmerter), en følelse af at være syg (kvalme og opkastning), diaré, feber, ondt i halsen, sår og betændelse i munden og/eller fordøjelseskanalen, hoste, øvre luftvejsinfektioner\*\*, lungebetændelse\*\*, næseblod, løbende næse, udslæt, kløe, neglesygdomme, akne, tør hud, appetitløshed, åndenød, lavt indhold af kalium i blodet (hvilket kan medføre muskelsvaghed), lavt antal røde blodlegemer, nedsat antal hvide blodlegemer\*\*, nedsat antal lymfocytter\*\*, højt blodsukker, højt kolesterol og andre fedtstoffer i blodet, bylder, infektioner, urinvejsinfektioner, abnorm nyrefunktion (herunder nyresvigt), ændringer af smagssansen, besvær med at falde i søvn eller sove igennem, angst\*\*, muskelsmerter\*\*..

**Almindelige bivirkninger, der forekommer hos mellem 1 og ud af 100 patienter, er:**

Rødme og hævelse af gummerne, smerter i munden (herunder sår i munden), oppustet mave, højt blodtryk, rødme og hævelse af vævet omkring øjnene, herunder øjne, der løber i vand, tab af smagssansen, rødme og hævelse af hudens follikler, allergiske (overfølsomheds-) reaktioner, svær skældannelse på huden og problemer med heling efter kirurgi, øget risiko for blodpropper (herunder blodpropper i venerne og i lungerne), lungebetændelse, infektion i blodet, væskemangel, depression, søvnighed, følelsesløshed og prikken i huden, svimmelhed, hul på tarmen\*, blødning fra maven eller tarmene, betændelse i maveslimhinden, synkebesvær, blødning i øjet eller huden (blå mærker), svampeinfektion, svampeinfektion i huden samt blodprøver, som viser ændringer i lever- eller nyrefunktionen, lave niveauer af fosfat i blodet, lave niveauer af calcium i blodet.

\* forekom som ikke almindelig bivirkning ved nyrekræft

\*\* forekom som almindelig bivirkning ved nyrekræft

**Ikke almindelige bivirkninger, der forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter, er:**

Perikardialt eksudat (væske omkring hjertet, som måske kræver anlæggelse af dræn, og som kan påvirke hjertets evne til at pumpe blodet rundt).

Blødning i hjernen hos patienter med hjertesvulster, eller som fik blodfortynnende midler.

**Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er fastlagt:**

Hævelse af ansigtet, læberne, tungen og halsen, som muligvis kan forårsage besvær med at trække vejret.

Alvorlige reaktioner på hud og/eller slimhinder (Stevens-Johnsons syndrom); kan omfatte smertefulde blister og feber.

Uforklarlige muskelsmerter, ømhed eller svaghed, som kunne tyde på muskelbeskadigelse (rbdomyolyse).

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

## **5. OPBEVARING**

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke TORISEL efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C-8°C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Efter første fortyndning af TORISEL 30 mg koncentrat med 1,8 ml solvens kan blandingen opbevares ved temperaturer under 25 °C i op til 24 timer og beskyttet mod lys inden yderligere fortynding.

Efter yderligere fortynding af koncentrat-solvensopløsningen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske kan opløsningen opbevares ved temperaturer under 25 °C i op til 6 timer, beskyttet mod lys.

## **6. YDERLIGERE OPLYSNINGER**

**TORISEL indeholder**

- Aktivt stof: temsirolimus. Et hætteglas med TORISEL-koncentrat indeholder 30 mg temsirolimus.
- Øvrige indholdsstoffer: vandfri ethanol, helt *rac*- $\alpha$ -tocopherol (E 307), propylenglycol og citronsyreanhydrid (E 330). Fortyndingsmidlet indeholder polysorbat 80 (E 433) macrogol 400 og vandfri ethanol.

## **Udseende og pakningsstørrelser**

TORISEL er et koncentrat til infusion leveret sammen med et fortyndingsmiddel. Koncentratet er en klar, farveløs til lysegul opløsning. Solvenset er en klar til let uklar lysegul til gul opløsning. Opløsningerne er i al væsentlighed frie for synlige partikler.

Hver pakning med TORISEL indeholder et hætteglas med butylgummiprop med 1,2 ml koncentrat og et hætteglas med 2,2 ml solvens.

## **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

Wyeth Europa Ltd  
Huntercombe Lane South  
Taplow, Maidenhead  
Berkshire SL6 0PH  
Storbritannien

### **Fremstiller**

Wyeth Lederle S.p.A.  
Via Franco Gorgone  
Zona Industriale  
95100 Catania, Italien

Hvis De vil have yderligere oplysninger om TORISEL, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant :

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer S.A./N.V.  
Tél/Tel:+32 (0)2 554 62 11

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel:+36 1 488 3700

**Česká republika**  
Pfizer s.r.o.  
Tel:+420-283-004-111

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel:+35621 344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf:+45 44 201 100

**Nederland**  
Wyeth Pharmaceuticals B.V.  
Tel:+31 23 567 2567

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel:+49 (0)30 550055-51000

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel:+48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer S.A.  
Tel:+34 91 490 99 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer Lda.  
Tel:+351 21 423 55 00

**France**  
Pfizer  
Tél:+33 (0)1 58 07 34 40

**Slovenská republika**  
Pfizer Luxembourg SARL,  
organizačná zložka  
Tel:+421 2 3355 5500

**Ireland**  
Wyeth Pharmaceuticals  
Tel:+353 1 449 3500

**Suomi/Finland**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel:+358 (0)9 430 040

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími:+354 540 8000

**Italia**

Wyeth Lederle S.p.A.  
Tel:+39 06 927151

**Ελλάδα**

Pfizer Hellas A.E.  
Τηλ:+30 2 10 67 85 800

**Κύπρος**

Wyeth Hellas (Cyprus Branch) AEBE  
Τηλ:+357 22 817690

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel:+46 (0)8 550 520 00

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf:+47 67 526 100

**United Kingdom**

Wyeth Pharmaceuticals  
Tel:+44 845 367 0098

**България/Eesti/Latvija/Lietuva/  
Slovenija**

Wyeth Whitehall Export GmbH  
Тел./Tel/Tālr:+43 1 89 1140

**România**

**Pfizer Romania S.R.L**  
**Tel: +40 (0) 21 207 28 00**

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt**

01/2011

De kan finde yderligere information om TORISEL på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til websites om sjældne sygdomme, og hvordan de behandles.

### **Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:**

Under håndtering og tilberedning af tilsætninger, skal TORISEL beskyttes mod kraftig rumbelysning og sollys.

Poser/beholdere, der kommer i kontakt med TORISEL, skal være fremstillet af glas, polyolefin, eller polyethylen.

Polivinylchlorid (PVC) poser og medicinsk udstyr bør ikke bruges til at administrere opløsninger indeholdende polysorbat 80, da polysorbat 80 lækker di-2-etylhexylphthalat (DEHP) fra PVC.

### **Fortynding**

**TORISEL 30 mg koncentrat skal fortyndes med 1,8 ml solvens før injektion i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske.**

Bemærk: Til mantelcellelymfom vil der være brug for flere hætteglas til hver dosis over 25 mg. Hvert hætteglas TORISEL skal fortyndes i henhold til instruktionerne nedenfor. Den krævede mængde fortyndede koncentratblanding fra hvert hætteglas skal samles i én sprøjte for hurtigt at kunne injiceres i 250 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning til injektionsvæske (se pkt. 4.2).

Ved klargøring af opløsningen skal følgende totrins procedure udføres på aseptisk måde i henhold til lokale standarder for håndtering af cytotoxiske/cytostatiske lægemidler:

#### **TRIN 1: FORTYNDING AF KONCENTRAT MED DEN MEDFØLGENDE SOLVENS**

- Sug 1,8 ml af den medfølgende solvens op
- Sprøjt de 1,8 ml solvens ind i hætteglasset med TORISEL 30 mg koncentrat, som indeholder 30 mg temsirolimus (1,2 ml koncentrat)
- Bland solvens og koncentrat godt ved at vende hætteglasset. Der skal gå tilstrækkelig tid til, at luftboblerne bliver mindre. Opløsningen skal være klar til let uklar, farveløs til lysegul til gul, i alt væsentligt fri for synlige partikler.

Et hætteglas TORISEL koncentrat indeholder 30 mg temsirolimus: Når de 1,2 ml koncentrat blandes med de 1,8 ml af solvensen, fås et totalt volumen på 3,0 ml og koncentrationen af temsirolimus vil blive 10 mg/ml. Blandingen af koncentrat og solvens er stabil ved temperaturer under 25 °C i op til 24 timer.

#### **TRIN 2: TILSÆTNING AF BLANDINGEN AF KONCENTRAT OG SOLVENS TIL NATRIUMCHLORID INFUSIONSVÆSKE**

- Træk den ønskede mængde blanding af koncentrat og solvens (indeholdende 10 mg/ml temsirolimus) op af hætteglasset, d.v.s. 2,5 ml til en temsirolimus-dosis på 25 mg.
- Injicer den optrukne mængde hurtigt i 250 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning, for at sikre tilstrækkelig blanding.

Tilsætningen skal blandes ved at vende posen eller flasken, idet man skal undgå at ryste for kraftigt, da dette kan medføre skumdannelse.

Den resulterende opløsning skal, når opløsning og beholder giver mulighed for det, inden indgiften inspiceres med henblik på partikler og misfarvning. Tilsætningen af TORISEL til natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning skal beskyttes mod kraftig rumbelysning og sollys.

Til mantelcellelymfom vil der være brug for flere hætteglas til hver dosis over 25 mg.

## **Indgivelse**

- Indgivelse af den færdigfortyndede opløsning skal fuldføres inden for seks timer fra det tidspunkt, hvor TORISEL første gang sættes til natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning.
- TORISEL infunderes i løbet af en 30- til 60-minutters periode en gang om ugen. Brug af infusionspumpe er den foretrukne indgivelsesmetode for at sikre nøjagtig indgivelse af lægemidlet.
- Hensigtsmæssige materialer til indgivelse skal være fremstillet af glas, polyolefin eller polyethylen for at undgå for kraftigt tab af lægemiddel og for at nedsætte ekstraktionsgraden af DEHP. Materialerne til indgivelse skal bestå af slanger med et passende filter af non-DEHP, non-PVC. Til indgivelsen anbefales et integreret polyethersulfon-filter i slangen med en porestørrelse ikke større end 5 µ, for at undgå at partikler større end 5 µ bliver infunderet. Hvis infusionssættet, som er til rådighed, ikke har et integreret filter i slangen, skal der sættes et filter for enden af sættet (d.v.s. et endefilter), før tilblandingens når patientens vene. Der kan bruges forskellige endefiltre varierende i porestørrelse fra 0,2 µ til 5 µ. Brug af både integreret filter og endefilter kan ikke anbefales.
- TORISEL indeholder, når det er fortyndet, polysorbat 80, der øger ekstraktionsgraden af DEHP fra PVC. Denne uforligelighed skal tages i betragtning ved tilberedning og indgivelse af TORISEL, herunder den opbevaringstid, der er forløbet i en polivinylbeholder efter fortynding. Det er vigtigt, at anbefalingerne i pkt. 4.2. og 6.6 i produktresuméet følges nøje.

## **Destruktion**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.