

## **Склад**

*діюча речовина:* бетаметазон, кальципотріол;

1 г мазі містить 50 мкг кальципотріолу (у вигляді кальципотріолу моногідрату) та 0,5 мг бетаметазону (у вигляді бетаметазону дипропіонату);

*допоміжні речовини:* поліоксипропілен стеариловий ефір (стабілізований бутилгідрокситолуолом), парафін білий м'який (стабілізований альфа-токоферолом), олія мінеральна.

## **Лікарська форма**

Мазь.

*Основні фізико-хімічні властивості:* блискуча, однорідна мазь від білого до жовтуватого кольору без сторонніх частинок.

## **Фармакотерапевтична група**

Антипсоріатичні засоби для місцевого застосування. Інші антипсоріатичні засоби для місцевого застосування. Кальципотріол, комбінації.

Код АТХ D05A X52.

## **Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка.*

Кальципотріол є аналогом вітаміну D. Дані досліджень, що проводилися *in vitro*, вказують на те, що кальципотріол спричиняє гальмування проліферації кератиноцитів та прискорює їх морфологічну диференціацію. Це ймовірний механізм його дії при псоріазі. Подібно до інших кортикостероїдів для місцевого застосування, бетаметазону дипропіонат має протизапальні, протисвербіжні, вазоконстрикторні та імуносупресивні властивості, однак не лікує первинне захворювання. Використання оклюзійних пов'язок підсилює терапевтичний ефект за рахунок підвищення проникнення у роговий шар епідермісу. У зв'язку з цим може збільшуватися частота розвитку побічних реакцій. Загалом, механізм протизапальної активності стероїдів для місцевого застосування остаточно не з'ясований.

У дослідженні з безпеки за участю 634 пацієнтів із псоріазом досліджувалися повторні курси лікування маззю, що містить кальципотріол + бетаметазону

дипропіонат, що застосовувалася 1 раз на добу згідно рекомендацій або як монотерапія, або чергуючи з маззю, що містить кальципотріол, протягом періоду до 52 тижнів порівняно із застосуванням мазі, що містить кальципотріол, як монотерапія протягом 48 тижнів після початкового курсу застосування мазі, що містить кальципотріол + бетаметазону дипропіонат. Побічні реакції на лікарський засіб були зареєстровані у 21,7 % пацієнтів групи лікування маззю, що містить кальципотріол + бетаметазону дипропіонат, у 29,6 % пацієнтів групи лікування маззю, що містить кальципотріол + бетаметазону дипропіонат, чергуючи з лікуванням маззю, що містить кальципотріол, і у 37,9 % пацієнтів групи лікування маззю, що містить кальципотріол. Побічними реакціями на лікарський засіб, які були зареєстровані у більш ніж 2 % пацієнтів групи застосування мазі, що містить кальципотріол + бетаметазону дипропіонат, були свербіж (5,8 %) і псоріаз (5,3 %). Побічні реакції на лікарський засіб, можливо, пов'язані з довгостроковим застосуванням кортикостероїдів (наприклад, атрофія шкіри, фолікуліт, депігментація, фурункули і пурпура), були зареєстровані у 4,8 % пацієнтів групи застосування мазі, що містить кальципотріол + бетаметазону дипропіонат, 2,8 % пацієнтів групи почергового застосування мазі, що містить кальципотріол + бетаметазону дипропіонат/мазі, що містить кальципотріол, і у 2,9 % пацієнтів групи застосування мазі, що містить кальципотріол.

Відповідь надниркових залоз на адренокортикотропний гормон (АКТГ) визначали шляхом вимірювання рівня сироваткового кортизолу у пацієнтів із розповсюдженим псоріазом як частини голови, покритої волоссям, так і псоріазом інших ділянок тіла, використовуючи до 106 г комбінації гелю, що містить кальципотріол + бетаметазону дипропіонат, і мазі, що містить кальципотріол + бетаметазону дипропіонат, на тиждень. У 5 з 32 пацієнтів (15,6 %) було зафіксовано пограничне зниження виведення кортизолу у відповідь на стимуляцію АКТГ через 30 хвилин після 4 тижнів лікування, а також у 2 із 11 пацієнтів (18,2 %), які продовжували лікування до 8 тижнів. У всіх випадках рівень кортизолу в сироватці крові був у межах норми через 60 хвилин після стимуляції АКТГ. Не спостерігалось ознак зміни метаболізму кальцію у цих пацієнтів. Таким чином, що стосується пригнічення функції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи, у цьому дослідженні було отримано деякі доказові дані щодо того, що дуже високі дози гелю і мазі, що містять кальципотріол + бетаметазону дипропіонат, можуть мати слабкий вплив на функцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи.

#### Пацієнти дитячого віку

Відповідь надниркових залоз на стимуляцію АКТГ оцінювалася у неконтрольованому 4-тижневому дослідженні у 33 підлітків віком 12-17 років із псоріазом на тілі, які використовували до 56 г мазі, що містить кальципотріол +

бетаметазону дипропіонат, на тиждень. Про випадки пригнічення функції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи не повідомлялося. Не було зареєстровано жодного випадку гіперкальціємії, але у одного пацієнта відмічалось підвищення рівня кальцію в сечі, можливо, пов'язане з лікуванням.

#### *Фармакокінетика.*

Результати клінічних досліджень застосування мазі, міченої радіоактивним ізотопом, вказують на те, що системна абсорбція кальципотріолу і бетаметазону становить менше 1 % від застосованої дози (2,5 г) при нанесенні на здорову шкіру (625 см<sup>2</sup>) протягом 12 годин. Нанесення на псоріатичні бляшки і під оклюзійні пов'язки може збільшити всмоктування кортикостероїдів для місцевого застосування. Всмоктування через пошкоджену шкіру становить приблизно 24 %.

Після системної експозиції обидва активних інгредієнти – кальципотріол і бетаметазону дипропіонат – швидко і екстенсивно метаболізуються. Лікарський засіб зв'язується з білками приблизно на 64 %. Період напіввиведення лікарського засобу з плазми крові після внутрішньовенного застосування становить 5-6 годин. У зв'язку з утворенням депо в шкірі елімінація лікарського засобу зі шкіри після нашкірного нанесення відбувається протягом декількох днів.

Бетаметазон метаболізується переважно у печінці, але також і в нирках з утворенням глюкуронідів і сульфоефірів. Основний шлях виведення кальципотріолу – з калом (у щурів і карликових свиней), а бетаметазону дипропіонату – із сечею (у щурів і мишей). У щурів дослідження розподілу в тканинах кальципотріолу і бетаметазону дипропіонату, мічених радіоактивним ізотопом, продемонстрували, що нирки і печінка мали найвищий рівень радіоактивності.

Рівень кальципотріолу і бетаметазону дипропіонату був нижче нижньої межі кількісного визначення у всіх зразках крові 34 пацієнтів, які отримували лікування протягом 4 або 8 тижнів як гелем, що містить кальципотріол + бетаметазону дипропіонат, так і маззю, що містить кальципотріол + бетаметазону дипропіонат, щодо обширного псоріазу як на тілі, так і на частині голови, вкритої волоссям. Один метаболіт кальципотріолу і один метаболіт бетаметазону дипропіонату були кількісно вимірюваними у деяких пацієнтів.

#### **Показання**

Місцеве лікування стабільного вульгарного бляшкового псоріазу, що підлягає місцевій терапії у дорослих.

## **Протипоказання**

Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу, зазначених у розділі «Склад».

Застосування лікарського засобу Псотріол<sup>®</sup>, мазь, протипоказано пацієнтам із псоріатичною еритродермією, ексфоліативним і пустульозним псоріазом.

У зв'язку із вмістом кальципотріолу Псотріол<sup>®</sup>, мазь, протипоказаний пацієнтам з відомими порушеннями метаболізму кальцію (див. розділ «Особливості застосування»).

У зв'язку із вмістом кортикостероїду Псотріол<sup>®</sup>, мазь, протипоказаний при таких захворюваннях: ураження шкіри вірусної етіології (наприклад, герпес або вітряна віспа), грибкові або бактеріальні інфекції шкіри, паразитарні інфекції, шкірні прояви туберкульозу, періоральний дерматит, атрофія шкіри, атрофічні смуги шкіри, підвищена ламкість судин, іхтіоз, вугрі звичайні, вугрі рожеві, розацеа, виразки і рани (див. розділ «Особливості застосування»).

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії**

Жодних досліджень взаємодії з лікарським засобом Псотріол<sup>®</sup>, мазь, не проводилося.

## **Особливості щодо застосування**

### Вплив на ендокринну систему

Псотріол<sup>®</sup>, мазь, містить потужний стероїд III групи. Слід уникати супутнього лікування іншими стероїдами. Побічні реакції, що розвиваються у зв'язку з лікуванням системними кортикостероїдами, такі як пригнічення функції кори надниркових залоз або вплив на метаболічний контроль цукрового діабету, можуть також розвиватися під час лікування кортикостероїдами для місцевого застосування, внаслідок системної абсорбції. Потрібно уникати нанесення лікарського засобу під оклюзійну пов'язку, оскільки це збільшує системну абсорбцію кортикостероїдів.

Також слід уникати застосування лікарського засобу на великих ділянках ушкодженої шкіри або на слизових оболонках, або у складках шкіри, оскільки це збільшує системну абсорбцію кортикостероїдів (див. розділ «Побічні реакції»).

Під час дослідження за участю пацієнтів як із розповсюдженим псоріазом частини голови, покритої волоссям, так і з розповсюдженим псоріазом інших ділянок тіла, які застосовували комбінацію гелю, що містить кальципотріол +

бетаметазону дипропіонат, у високих дозах (нанесення лікарського засобу на шкіру частини голови, покритої волоссям) і мазі, що містить кальципотріол + бетаметазону дипропіонат, у високих дозах (нанесення лікарського засобу на інші ділянки тіла), у 5 з 32 пацієнтів було зафіксовано пограничне зниження виведення кортизолу у відповідь на стимуляцію АКТГ після 4 тижнів лікування (див. розділ «Фармакодинаміка»).

#### Вплив на метаболізм кальцію

У зв'язку із вмістом кальципотріолу може розвиватися гіперкальціємія, якщо перевищено максимальну добову дозу (15 г). Сироватковий вміст кальцію нормалізується при припиненні лікування. Ризик розвитку гіперкальціємії є мінімальним при дотриманні рекомендацій, які стосуються кальципотріолу. Не слід застосовувати лікарський засіб на ділянки шкіри, що становлять більше 30 % поверхні тіла (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### Місцеві побічні реакції

Псотріол<sup>®</sup>, мазь, містить потужний стероїд III групи. Слід уникати супутнього лікування іншими стероїдами однієї і тієї ж ділянки. Шкіра обличчя та геніталій дуже чутлива до кортикостероїдів, тому лікарський засіб не слід застосовувати на цих ділянках. Необхідно проінформувати пацієнта щодо правильного застосування лікарського засобу для запобігання нанесенню або випадковому потраплянню його на обличчя, в ротову порожнину або очі. Необхідно мити руки після кожного нанесення лікарського засобу для запобігання його випадковому потраплянню на ці ділянки тіла.

#### Супутні інфекції шкіри

При ускладненні уражень вторинною інфекцією слід проводити антибактеріальну терапію. Однак при загостренні інфекції лікування кортикостероїдами необхідно припинити (див. розділ «Протипоказання»).

#### Відміна терапії

Під час лікування псоріазу кортикостероїдами, що застосовуються місцево, є ризик генералізованого пустульозного псоріазу або виникнення ефектів рикошету при відміні лікарського засобу. Тому необхідно продовжувати спостереження у лікаря після припинення застосування лікарського засобу.

#### Довгострокове застосування лікарського засобу

Під час довгострокового застосування кортикостероїдів підвищується ризик виникнення місцевих або системних побічних реакцій. Застосування лікарського

засобу слід припинити у разі виникнення побічних реакцій, пов'язаних із тривалим застосуванням кортикостероїдів (див. розділ «Побічні реакції»).

#### Застосування, оцінка якого не проводилася

Досвіду застосування лікарського засобу Псотріол<sup>®</sup>, мазь, пацієнтам із краплеподібним псоріазом немає.

#### Супутнє лікування і УФ-опромінення

Дотепер існують лише обмежені дані щодо застосування цього лікарського засобу на частину голови, покриту волоссям.

Мазь, що містить кальципотріол + бетаметазону дипропіонат, для лікування псоріатичних уражень на тілі використовували у комбінації з гелем, що містить кальципотріол + бетаметазону дипропіонат, для лікування псоріатичних уражень на частині голови, покритої волоссям, але досвід застосування комбінації лікарського засобу, що містить кальципотріол + бетаметазону дипропіонат, з іншими антипсоріатичними лікарськими засобами для місцевого застосування на одну і ту ж ділянку, з іншими антипсоріатичними лікарськими засобами, що застосовуються системно, або з фототерапією є обмеженим.

Під час застосування лікарського засобу Псотріол<sup>®</sup>, мазь, пацієнтам рекомендується обмежувати або уникати надмірного впливу природного або штучного світла. Кальципотріол для місцевого застосування не слід використовувати з УФО, крім випадків, коли лікар і пацієнт вважають, що очікувана користь переважає потенційний ризик.

#### Порушення зору

При застосуванні системних кортикостероїдів або кортикостероїдів для місцевого застосування можливе порушення зору. Якщо у пацієнта є такі симптоми, як затуманений зір або інші порушення зору, його слід направити до офтальмолога для визначення можливих причин, які можуть включати катаракту, глаукому або таке рідкісне захворювання, як центральна серозна хоріоретинопатія (ЦСХР), про яку повідомлялося після застосування системних кортикостероїдів та кортикостероїдів для місцевого застосування.

#### Побічні реакції на допоміжні речовини

Псотріол<sup>®</sup>, мазь, містить бутилгідрокситолуол як допоміжну речовину, що може спричиняти місцеві шкірні реакції (наприклад, контактний дерматит) або подразнення очей і слизових оболонок.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

## Вагітність

Дотепер немає належних даних щодо застосування лікарського засобу Псотріол<sup>®</sup>, мазь, вагітними жінками. Результати досліджень на тваринах із застосуванням глюкокортикостероїдів вказували на репродуктивну токсичність, але в низці епідеміологічних досліджень (менш ніж 300 наслідків вагітності) не було виявлено вроджених аномалій у немовлят, матері яких застосовували кортикостероїди під час вагітності. Потенційний ризик для людини дотепер не визначений. Тому Псотріол<sup>®</sup>, мазь, застосовують під час вагітності лише тоді, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик.

## Період годування груддю

Бетаметазон проникає у грудне молоко, однак побічні реакції у дитини малоймовірні при застосуванні лікарського засобу у терапевтичних дозах. Клінічних даних щодо виділення кальципотріолу у грудне молоко немає. Жінкам у період годування груддю слід призначати Псотріол<sup>®</sup>, мазь, із обережністю. Пацієнткам не слід наносити Псотріол<sup>®</sup>, мазь, на молочні залози під час годування груддю.

## Фертильність

У результаті проведення досліджень у щурів з пероральним введенням кальципотріолу або бетаметазону дипропіонату не було виявлено зниження фертильності у самців і самок.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Псотріол<sup>®</sup>, мазь, не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

## **Спосіб застосування та дози**

### Дози

Псотріол<sup>®</sup>, мазь, слід наносити на уражені ділянки шкіри 1 раз на добу.

Рекомендований період лікування становить 4 тижні. Існує досвід проведення повторних курсів застосування лікарського засобу Псотріол<sup>®</sup>, мазь, протягом періоду до 52 тижнів. Якщо через 4 тижні необхідно продовжити або поновити застосування лікарського засобу, це потрібно робити тільки після консультації з лікарем і під регулярним медичним наглядом. При застосуванні лікарських засобів, що містять кальципотріол, максимальна добова доза не повинна

перевищувати 15 г. Площа нанесення лікарських засобів, що містять кальципотріол, не повинна перевищувати 30 % поверхні тіла (див. розділ «Особливості застосування»).

### Спосіб застосування

Псотріол<sup>®</sup>, мазь, слід наносити на уражені ділянки шкіри. Не рекомендується приймати душ або ванну одразу після нанесення Псотріол<sup>®</sup>, мазь, для досягнення оптимального ефекту.

### Особливі групи пацієнтів

#### *Пацієнти із порушеннями функції нирок та печінки*

Безпека та ефективність застосування Псотріол<sup>®</sup>, мазь, пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю або тяжкими захворюваннями печінки не визначені.

#### *Діти*

### Пацієнти дитячого віку

Безпека та ефективність застосування Псотріол<sup>®</sup>, мазь, дітям віком до 18 років не встановлені. Наявні на сьогодні дані щодо застосування лікарського засобу дітям віком від 12 до 17 років описано у розділах «Фармакодинаміка» та «Побічні реакції», але не можна надати жодних рекомендацій щодо дозування.

### **Передозування**

Застосування лікарського засобу у дозах, що перевищують рекомендовану дозу, може спричинити підвищення рівня кальцію у сироватці крові, що минає при відміні лікування. Симптоми гіперкальціємії включають поліурію, запор, м'язову слабкість, сплутаність свідомості і кому.

Надмірне тривале застосування кортикостероїдів для місцевого застосування може пригнічувати гіпофізарно-наднирковозалозну функцію з розвитком вторинної недостатності надниркових залоз, що зазвичай має оборотний характер. У таких випадках показане симптоматичне лікування.

У разі хронічної токсичності слід проводити поступову відміну кортикостероїдів.

Повідомлялося, що в результаті неправильного застосування лікарського засобу в одного пацієнта із розповсюдженим еритродермічним псоріазом, який отримував лікування 240 г мазі, що містить кальципотріол + бетаметазону дипропіонат, щотижня (що відповідає добовій дозі приблизно 34 г) протягом 5 місяців (максимальна рекомендована доза становить 15 г на добу), розвинувся



синдром Кушинга під час лікування, а в подальшому – пустульозний псоріаз після раптового припинення лікування.

## Побічні ефекти

Оцінка частоти розвитку побічних реакцій ґрунтується на узагальненому аналізі даних клінічних досліджень, включаючи післяреєстраційні дослідження з оцінки безпеки та спонтанні повідомлення.

Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялося під час лікування, є різні реакції з боку шкіри, такі як свербіж і лущення шкіри.

Повідомлялося про випадки пустульозного псоріазу і гіперкальціємії.

Побічні реакції наводяться відповідно до термінології «система-орган-клас» (СОК) MedDRA та за частотою виникнення. У межах кожної групи побічних реакцій за частотою вони представлені в порядку зменшення серйозності.

|                                                               |                                                                |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Інфекційні та паразитарні захворювання                        |                                                                |
| Нечасто ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )                         | Шкірні реакції*, фолікуліт                                     |
| Рідко ( $\geq 1/10000$ , $< 1/1000$ )                         | Фурункул                                                       |
| З боку імунної системи                                        |                                                                |
| Рідко ( $\geq 1/10000$ , $< 1/1000$ )                         | Підвищена чутливість                                           |
| З боку обміну речовин та харчування                           |                                                                |
| Рідко ( $\geq 1/10000$ , $< 1/1000$ )                         | Гіперкальціємія                                                |
| З боку органів зору                                           |                                                                |
| Частота невідома (не можна визначити на основі наявних даних) | Затуманений зір (див. також розділ «Особливості застосування») |

|                                                                  |                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| З боку шкіри та підшкірної клітковини                            |                                                                                                                                     |
| Часто ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )                                | Лущення шкіри, свербіж                                                                                                              |
| Нечасто ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )                            | Атрофія шкіри, загострення псоріазу, дерматит, еритема, висипання**, пурпура або екхімоз, відчуття печіння шкіри, подразнення шкіри |
| Рідко ( $\geq 1/10000$ , $< 1/1000$ )                            | Пустульозний псоріаз, стрії на шкірі, реакції фоточутливості, вугрі, сухість шкіри                                                  |
| Загальні розлади та реакції в місці нанесення лікарського засобу |                                                                                                                                     |
| Нечасто ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )                            | Зміни пігментації в місці нанесення лікарського засобу, біль у місці нанесення лікарського засобу ***                               |
| Рідко ( $\geq 1/10000$ , $< 1/1000$ )                            | Ефект рикошету                                                                                                                      |

\* Повідомлялося про шкірні інфекції, включаючи бактеріальні, грибкові та вірусні інфекції шкіри.

\*\* Повідомлялося про різні типи висипань, такі як ексfolіативне висипання, папульозне висипання і пустульозне висипання.

\*\*\* Відчуття печіння у місці нанесення лікарського засобу включено в біль у місці нанесення.

### Пацієнти дитячого віку

У неконтрольованому відкритому дослідженні 33 підлітки віком 12-17 років з вульгарним псоріазом отримували лікування маззю, що містить кальципотріол + бетаметазону дипропіонат, протягом 4 тижнів до максимальної дози 56 г на тиждень. Не було виявлено нових побічних явищ і будь-яких проблем щодо системного ефекту кортикостероїдів. Однак розмір цього дослідження не дає змоги зробити однозначних висновків щодо профілю безпеки Псотріол<sup>®</sup>, мазь, при її застосуванні дітьми та підлітками.

Зазначені нижче побічні реакції розцінюються як пов'язані з фармакологічними класами кальципотріолу і бетаметазону відповідно.

### Кальципотріол

До побічних реакцій належать реакції у місці нанесення лікарського засобу, свербіж, подразнення шкіри, відчуття печіння і пощипування, сухість шкіри, еритема, висипання, дерматит, екзема, загострення псоріазу, фотосенсибілізація і реакції підвищеної чутливості, що можуть включати у дуже рідкісних випадках ангіоневротичний набряк і набряк обличчя.

Дуже рідко можуть виникати системні реакції після місцевого застосування, що призводять до гіперкальціємії або гіперкальціурії (див. розділ «Особливості застосування»).

### Бетаметазон (у вигляді дипропіонату)

Після місцевого застосування можуть розвиватися реакції у місці нанесення лікарського засобу, особливо під час тривалого застосування, включаючи розвиток атрофії шкіри, телеангіоектазій, стрий, фолікуліту, гіпертрихозу, періорального дерматиту, алергічного контактного дерматиту, депігментації та колоїдної дегенерації шкіри.

При лікуванні псоріазу кортикостероїдами для місцевого застосування може існувати ризик розвитку генералізованого пустульозного псоріазу.

Системні реакції, пов'язані з місцевим застосуванням кортикостероїдів, у дорослих виникають рідко. Однак вони можуть бути тяжкими. Можуть виникати пригнічення функції кори надниркових залоз, катаракта, інфекції, вплив на метаболічний контроль цукрового діабету і підвищення внутрішньоочного тиску, особливо після довготривалого застосування лікарського засобу. Системні реакції виникають частіше при використанні оклюзійних пов'язок (пластик, складки шкіри), при застосуванні лікарського засобу на великі ділянки і протягом довготривалого лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у період постмаркетингового спостереження є дуже важливими. Це дає можливість здійснювати контроль співвідношення користь/ризик для лікарських засобів. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції

### **Термін придатності**

3 роки. Після першого відкриття – 1 рік.

### **Умови зберігання**

Зберігати при температурі не вище 25 °C. Не зберігати в холодильнику. Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

По 30 г у тубі; по 1 тубі у пачці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

мібе ГмбХ Арцнайміттель.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження його діяльності.**

Мюнхенерштрассе 15, Брена, Саксонія-Анхальт, 06796, Німеччина.