

Naloxonhydrochlorid

Synonyma:

17-Normorphinon

L-(-)-N-Allyl-14-hydroxy-nordihydromorphinon-hydrochlorid

(-)-1-N-Allyl-7,8-dihydro-14-hydroxy-normorphinon-hydrochlorid

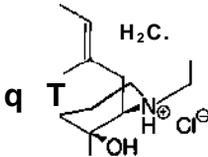
17-Allyl-4,5a-epoxy-3,14-dihydroxy-morphinan-6-on-hydrochlorid

4,5a-Epoxy-3,14-dihydroxy-12-(2-propenyl)-morphinan-6-on-hydrochlorid

(-)-1-N-Allyl-7,8-dihydro-14-hydroxy-normorphinon-hydrochlorid

Chemische Formel:

$C_{19}H_{22}ClNO_4$



Beschaffenheit:

Molekulargewicht: 363,8 (GOEDECKE, 1978)

Wasserfreies Naloxon-hydrochlorid bildet farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 200—205°C.

Naloxon wird im allgemeinen als Naloxon-hydrochlorid-dihydrat eingesetzt (Goedecke, 1978).

Verwendung:

Indikation

— Antagonist bei lebensgefährlicher Opiatintoxikation

- Als Zusatz von Opiaten

Handelspräparate:

Naloxon 0,4 mg Curamed Injektionslösung, Schwabe-Euramed

Naloxon infant Curamed Injektionslösung, Schwabe-Curamed

Naloxon-ratiopharm® 0,4 Injektionslösung, ratiopharm

Narcanti® Injektionslösung, DuPont Pharma

Narcanti® Neonatal Injektionslösung, Du Pont Pharma

Tilidalor® Lösung, Hexal

Valoron® N Lösung zum Einnehmen, Goedecke

Valoron® N Kapseln, Goedecke

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Nach HANLON et al. (1975) ist Naloxon ein schnell wirkender Morphinantagonist ohne ernsthaftere Nebenwirkungen. Naloxon wirkt allerdings sehr kurz und muß oral in hohen Dosen gegeben werden. Bis 3 g oral blockieren für 24 Stunden Heroinwirkungen. Nach KURLAND et al. (1976) blockieren 200 mg Naloxon oral 20 mg Heroin für 10 Stunden. Nach FINK und ZAKS (1971) blockieren 200 mg Naloxon oral für 6 Stunden 25 mg Heroin; 3 g Naloxon oral antagonisieren für 28 Stunden 25 mg Heroin. Unter dieser hohen Dosierung traten keine toxischen Symptome auf. Nach GOODMAN und GILMAN (1975) blockiert 1 mg Naloxon intravenös gegeben 25 mg Heroin nur eine Stunde lang. Nach FISHMAN et al. (1973) er-

reicht die Plasmaradioaktivität von oral appliziertem Naloxon nach dreißig Minuten ihr Maximum, nimmt in den nächsten drei Stunden schneller ab als bei intravenöser Gabe.

Bei Patienten ohne Opioid-Anamnese wird Naloxon schneller als bei Opioid-Abhängigen bzw. nach erfolgtem Entzug im Urin ausgeschieden.

Oral aufgenommen gelangt Naloxon sehr schnell ins Blut.

Dieser »Naloxon-Spiegel« beruht hauptsächlich auf Naloxon-Metaboliten, die beim ersten Leberdurchgang entstehen und nicht mehr die Wirksamkeit des ursprünglichen Moleküls besitzen, also inaktiviert und damit wirkungslos sind (GOODMAN, GILMAN, 1975).

Nach HUG et al. (1978) wirkt Naloxon sechsmal stärker antagonistisch auf die opioidbedingte Atemdepression als Levallorphan. Brechreiz und Erbrechen wurden nicht beobachtet.

Im Rahmen einer Neuroleptanalgesie mit Fentanyl wird Naloxon (0,05 mg i.v.) zum Zwecke der Verhinderung einer Atemdepression unmittelbar nach der Extubation gespritzt. In dieser Menge beeinträchtigt Naloxon nicht die Analgesie. (SCHAER et al., 1978).

Die orale Wirksamkeit beträgt 1/125 bis 1/250 der parenteralen (Nurr, JASINSKI, 1974).

Die Pharmakologie der Metaboliten, die bei oraler Applikationsform entstehen, ist bisher nicht untersucht.

Toxizität:

LD₅₀ subcutan Ratte: 640 mg/kg

LDL₀ intraperitoneal Maus: 80 mg/kg

LD₅₀ subcutan Maus: 286 mg/kg

Die akute Toxizität von Tilidin und Tilidin + Naloxon (Verhältnis 50 : 4) wurde im 7-Tage-Versuch an Mäusen und Ratten geprüft. In der Tabelle sind die LD₅₀-Werte wiedergegeben, die sich im Falle von Tilidin + Naloxon auf den Tilidin-Anteil beziehen.

Tierart	Substanz	Applikationswert	LD ₅₀ (mg/kg)
Maus	Tilidin	•g- .V.	385,9
Maus	Tilidin	.V.	64,9
Ratte	Tilidin	•g- .V.	299,1
Ratte	Tilidin	.V.	73,4
Maus	Naloxon	•g- .V.	636,1
Maus	Naloxon	.V.	151,4
Ratte	Naloxon	•g- .V.	928,3
Ratte	Naloxon	.V.	126,9
Maus	Tilidin + Naloxon	•g- .V.	481,4
Maus	Tilidin + Naloxon	i.v.	64,5
Ratte	Tilidin + Naloxon	i.g.	520,4
Ratte	Tilidin-)- Naloxon	i.v.	70,3

Bei intragastraler Verabreichung ist die akute Toxizität von Tilidin + Naloxon bei beiden Tierspezies im Vergleich zu der von Tilidin vermindert, während sich bei intravenöser Injektion gleiche Werte ergeben.

Es kommt zunächst zu dem für starke Analgetika typischen Straub'schen Schwanzphänomen, später zum Verlust der Stellreflexe und zu tonisch-klonischen Krämpfen.

Bei Hunden führten 80 mg/kg Tilidin, intragastral verabreicht, zu Ruhelosigkeit, Salivation, hechelnder Atmung, Tremor und schließlich zu tonisch-klonischen Krämpfen bei 2 von 4 Tieren.

Besonderheiten:

Im Juni 1978 wurde folgendes Telex an die Firma Goedecke gesandt:

»Am 22.5.1978 erhielten wir Ihr Eilpaket mit der Literatur über Naloxon. Im Gegensatz zu Ihren Versprechungen, Literatur über die Kombination eines Opioids wie Tilidin mit einem Opioidantagonisten wie Naloxon zur oralen Anwendung mit dem Ausschluß einer Abhängigkeitsentstehung zu liefern, waren hierin lediglich die von der Firma Endopharm an jedermann versandten Literaturstellen über die Anwendung von Naloxon als Opioidantagonist. Unter der Rubrik »Naloxon — Methadon — Kombination« fanden sich fünf Artikel, in denen diese Kombination im Verhältnis eins zu zehn oder eins zu zwanzig empfohlen wurde, um den parenteralen Mißbrauch des für orale Gabe ausgegebenen Methadons an Heroinabhängige zu verhindern. Es wird hier ausschließlich die schlechte orale Wirksamkeit von Naloxon, die mindestens ein Hundertstel der parenteralen Wirksamkeit beträgt, betont.

Aufgrund des Metabolismus wurde Tilidin fast ausschließlich in der oralen Form von Drogenabhängigen mißbraucht. Es handelt sich demnach um eine Umkehrung des Problems, das in dieser Literatur beschrieben wird, die Sie als Beweis Ihrer Theorien vorlegen.

Wir bitten Sie daher um Übersendung der richtigen Literatur zu den angeschnittenen Fragestellungen, insbesondere über Erfahrungen über eine oral effiziente Dosierung von Naloxon zur Verhinderung einer Drogenabhängigkeit vom Opioidtyp, seine Wirkungseigenschaften in dieser entsprechend hohen Dosierung und zur Frage des analgetischen Wirkverlustes des Opioids in dieser Kombination. Falls es hierzu in der Weltliteratur keine Arbeit gibt, bitten wir um Mitteilung, welches anerkannte Forschungsteam an dieser Fragestellung arbeitet, die ja sensationelle Bedeutung für die gesamte analgetische Behandlung hat. Aufgrund der übergebenen Literatur wurden wir in der Meinung bestärkt, daß Valoron® N bezüglich Abhängigkeitsentstehung und -erhaltung die gleichen Eigenschaften besitzt wie Valoron®.« (Zitatende)

In einer telefonischen Antwort wurden uns keine weiteren Belege offeriert.

Zu einem Zeitpunkt, als die Firma Goedecke noch heftig bestritt, daß Opioidantagonisten die toxischen Wirkungen des Opioids Tilidin (v. EINEM, 1978) aufheben, wurde die Kombination Tilidin-Naloxon, also Opioid und Morphiatantagonist, erarbeitet. Obwohl bekannt ist, daß 500 mg Tilidin 25 mg Heroin in der Wirkung entsprechen (GOODMAN, GILMAN, 1975) und von vielen Seiten Dokumentationen über den Opioidcharakter mit mehreren hundert Abhängigkeitsfällen - auch primären - vorgelegt wurden (BEIL, 1976), schrieb die Firma unter Mißachtung des Beschlusses der Bundesregierung, die Tilidin wegen seines hohen Abhängigkeitspotentials unter die BTM-W gestellt hatte, daß Tilidin ein geringes Suchtpotential habe und ihnen kein stichhaltiger Abhängigkeitsfall bekannt geworden sei (GOEDECKE, 1978).

Trotzdem wurde nun Tilidin in Kombination mit Naloxon im Verhältnis 50:4 ausschließlich zur oralen Applikation in den Handel gebracht. Wenn man nun jedoch die 646 Literaturstellen über Naloxon, die uns von der Firma zum Beweis am 22.5.1978 überreicht wurden, gründlich studiert, stellt man - von der Firma Goedecke unwidersprochen - fest, daß darunter keine einzige ist, die die orale Applikationsform empfiehlt. Ganz im Gegenteil wird immer wieder festgestellt, wie wirkungslos diese im Vergleich zur parenteralen ist. JASINSKI und NUTT (1974) stellten fest, daß sie nur 1/125 bis 1/250 der parenteralen beträgt.

Im Methadon-Maintenance Programm wurde daher Naloxon dem Methadon zugefügt. Nach oraler Aufnahme bestand keinerlei Unterschied gegenüber reinem Methadon, jedoch nach parenteraler Aufnahme wurde die Methadonwirkung aufgehoben, und es traten Entzugserscheinungen auf. So wurde die mißbräuchliche Verwendung des ausgegebenen Methadons am Schwarzmarkt für Injektionszwecke verhindert. Zaks stellte fest, daß unter 400 mg Naloxon nach oraler Aufnahme keinerlei opioidblockierende Wirkung auftritt.

Durch die Dosissteigerung des Opioids kann zudem die effektive Wirkdosis von Opioidantagonisten kontinuierlich erhöht werden, wie ZAKS (1974) zeigte, wo nach 1250 mg Naloxon die Wirkung von 25 mg und von 50 mg Heroin blockiert wurde, jedoch nicht von 75 mg Heroin.

Um eine Wirkung zu erreichen, müßte die Naloxondosis im Valoron® N demnach 10 mal höher sein (40 mg Naloxon in 50 mg Tilidin). Ein effektiver Antagonistenanteil in der Kombination mit dem Opioid würde jedoch auch die analgetische Wirkung aufheben, dies ist der Grund, warum andere Firmen bisher eine solche Kombination nie angeboten haben. Da sich die Naloxonwirkung erst nach einer Stunde entfaltet (NUTT, 1974), das Maximum oraler Tilidinwirkung jedoch bei 12,5 Minuten liegt (Goedecke, 1978), werden bei Drogenabhängigen nach Abklingen der Tilidinwirkung Entzugserscheinungen auftreten, die nur durch erneute Einnahme von Valoron® bekämpft werden können.

Im »wissenschaftlichen Packungsprospekt« von Valoron® N sind unverständlicherweise fast ausschließlich Versuche mit parenteraler Gabe beschrieben, wobei das Präparat nur in der oralen Form in den Handel kam. Die Unterstellung von Valoron® N unter die BTM-W ist dringendst erforderlich; bis dahin sollten strengste Maßstäbe bei der Verschreibung beachtet werden.

Kasuistik:

Eigener Fall

Im August 1976 wurde bei einer Patientin ein intraspinäles Meningeom bei Th 7-9 operativ entfernt. Drei Wochen nach der Operation bekam die Patientin als Analgetikum abends 20-25 Tropfen Tilidin.

Morgens erwachte sie mit Kribbeln, Ziehen am ganzen Körper und Bauchschmerzen, die nach Valoron®-Gabe sofort verschwanden. Bei stundenlangem Aussetzen von Valoron® traten nach ihren Angaben Waden-, Rücken- und Kreuzschmerzen, Schwitzen, nachts Schlaflosigkeit und Angstzustände auf.

Seit Frühjahr 1977 nahm sie täglich 4- bis 5mal 20-25 Tropfen Valoron®, die ihr vom Hausarzt verschrieben wurden. Ab Juni 1978 wurde dann Valoron® N verschrieben, welches sie in der obengenannten Häufigkeit mit einer Dosissteigerung auf jeweils 30 Tropfen einnahm.

Wegen schwerer Entzugserscheinungen wurde die Patientin aus einem auswärtigen Krankenhaus zu uns verlegt und gab am 6.10.1978 bei uns an, in den letzten Wochen 6mal pro Tag 40-60 Tropfen Valoron® N eingenommen zu haben. Sie klagte über Bauchschmerzen, einen Tremor und Schlaflosigkeit. Es fand sich eine Depression sowie ein Klopfschmerz im BWS-Bereich, Hypalgesie im rechten Bein, Schmerzen im linken Fuß und Blasenentleerungsstörungen. Beim neurologischen Konsil wurde ein Restzustand nach Meningeom-OP festgestellt, wobei Entzugserscheinungen mit generalisierten Schmerzsyndromen deutlich im Vordergrund stehend diagnostiziert wurden. Während des vierwöchigen stationären Aufenthaltes wurde der Patientin Valoron® N abrupt entzogen, und sie erhielt keine Analgetika. Bei wiederholten Drogenfreiheitskontrollen konnte eine Schmerzmitteleinnahme ausgeschlossen werden.

Besonders zu beachten:

Es ist die orale Gabe von Naloxon in Kombination von Tilidin (Valoron N®, Goedecke) durch die schnelle Inaktivierung im enterohepatischen Kreislauf nicht in der Lage, eine opioidantagonistische Wirkung auszuüben. Wegen seiner oralen Wirkungslosigkeit weigert sich die Herstellerfirma, von Naloxon hierfür Versuchsmuster auszuliefern. Unverständlicherweise vertreibt trotzdem die Firma Goedecke Valoron N, das als Opioid nicht der Betäubungsmittelverordnung unterliegt, weiter mit der Behauptung, das darin enthaltene Naloxon würde oral aufgenommen Entzugserscheinungen bei Morphinisten auslösen. Klinische Erfahrungen haben dies eindeutig widerlegt.

Literatur:

- Quelle: LANDVOGT-HIEBER, E.M.: Klinischer Nachweis der Opioidwirkung von Tilidin und Valoron N. Diss, München 1980.
- BOVEN VAN, M., DAENENS, P., BRUNEEL, N.: A Death Case Involving Tilidine. Arch. Tox. 36, (1976), 121-125.
- BEIL, H.-W.: Warnung vor der Verschreibung von Valoron® (Tilidin) an Jugendliche, Hamb. Ärztebl. (1974), 177-178.
- BEIL, H.-W.: Ist der Tilidinmißbrauch gestiegen? Med. Klin. 72, 26, (1977), 4-6.
- BEIL, H.-W., TROJAN, A.: Tilidin (Valoron®)-Mißbrauch, MMW 118, 20, (1976), 633-638.
- BERGER, H., BÖRSCH-ISING, M.: Zum Mißbrauchspotential von Tilidin (Valoron®), Med. Klin. 74,15, (1979), 563-569.
- CRONHEIM, G., WARE, P.A.: Int. Pharm. Exp. Ther. 92, (1948), 48-53.
- DAUNDERER, M.: Valoron®- ein gefährlicher Stoff? MAA 27, (1976), 14.
- DAUNDERER, M.: Pro und Contra Tilidin, Deutsche Apoth. Zeit. 49, (1977), 2069.
- DAUNDERER, M.: Die Auslösung von Entzugserscheinungen bei Tilidinabhängigkeit mit Levallorphan, MAA 45, (1977), 20.
- DAUNDERER, M., LANDVOGT, E.: Fallbeschreibung einer Valoron® N-Abhängigkeit, Arzn. Tel. 2 (1979), 9-10.
- DIECKHÖFER, K., WOLF, R., SCHOLL, R.: Tilidin (Valoron®)-Mißbrauch und -Delir bei chronisch neurologischen Schmerzsyndromen. MMW 119, 44, (1977), 1431-1432.
- ECONOMOU, G.: Valoron® in der Unfallchirurgie. MMW 11, (1972), 509-511.
- DEGENRING, F.H., RADECK, R.: Die Wirkung von DL-trans-2-Dimethylamino-1-phenyl-cyclohex-3-en-trans-1-carbonsäureäthylester • HCL auf den Lungenkreislauf beim Menschen im akuten Versuch. Arz. Forsch. (Drug Res.) 22,3, (1972), 580-582.
- EINEM, J. v.: Schreiben der Fa. Goedecke: »Im April 1978«, MAA 22, (1978), 15.
- FELDHEGE, F.-J., DAUNDERER, M.: Die medizinisch-psychologische Entzugsbehandlung im Rahmen eines ambulanten Therapieprogramms für jugendliche Drogenabhängige (>Fixer<), (1975).
- FINK, M., ZAKS, A., RESNICK, R.B., FREEDMAN, A.M.: Narcotic Antagonists in the Treatment of Opiate Dependence, Int. Zeitschr. f. Klin. Pharm., Ther. u. Tox. 4, (1971), 446-454.
- FISHMAN, J., ROFFWARG, H., HELLMAN, L.: Disposition of Naloxone-7,8-H in Normal and Narcotic-Dependent Men. Journ. Pharm. and Experim. Therap., 3, (1973), 575-580.
- GABKA, J.: Die analgetische Potenz von Valoron® - Bestimmungen der Dosisrelationen durch Reizschwellenmessungen. Krankenhausarzt 51, (1978), 436^39.

- GATTIKER, R., DIMAI, W., BERLIN, J., HOSSLI, G.: Aufhebung der Atemdämpfung durch Naloxone nach hochdosierter Fentanyl-Anaesthetie in der Gefäßchirurgie. *Anaesth.* 27, (1978), 267-271.
- GEISLER, L.S., ROST, H.-D., VOGEL, F.: Doppelblindstudie über das Verhalten der Atmung nach intravenöser Verabreichung von Tilidin und Pentazocin. *Prakt. Anästh.* 10 (1975), 81-87.
- GOEDECKE: Produktinformation zu Valoron®, (1974), 941/34/VII.
- GOEDECKE: Leserschrift: Tilidin (Valoron®), *MÄA* 32, (1977), 11.
- GOEDECKE: Produktinformation zu Valoron® N (1978), 610/48/7.
- GOEDECKE: Gödecke® Tilidin Injektionslösung. *Pharm. Zeit.* 125, 15, (1980), 772.
- HARLE, F., NIEDERDELLMANN, H.: Klinische Prüfung eines neuen Analgetikums bei Schmerzen im Kiefer- und Gesichtsbereich. *Med. Welt* 21/34, (1970), 1453-1455.
- HANLON, T.H.E. MCCABE, O.L., SAVAGE, C., KURLAND, A.A.: A Controlled Comparison of Cyclazocine and Naloxone Treatment of the Paroled Narcotic Addict. *Int. Pharmacopsychiatr.* 10, (1975), 240-250.
- HEINZOW, B., LÜLLMANN, H.: Pharmakokinetische Grundlage eines möglichen Mißbrauchs von Valoron® N. *Deutsches Ärztebl.* 15, (1979), 1003-1006.
- HERMANN, W., WIEGLEB, J., LEUSCHNER, F.: Toxikologische Untersuchungen über ein neues stark wirksames Analgetikum. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 8, (1970), 983-990.
- HUG, P., KUGLER, J., ZIMMERMANN, W., LAUB, M., DOENICKE, A.: Die Wirkung von Naloxon und Levallorphan nach Fentanyl auf Blutgase, EEG und psychodiagnostische Tests. *Anaesthesist* 27, (1978), 280-286.
- JÄGER, H.: Mehr Sicherheit für Tilidin (Valoron®). Gleichstellung durch Betäubungsmittelverordnung. *Ärztl. Praxis, Leitartikel* vorgesehen, (1977).
- JAKOB, F.J.: Drogen-Notfälle. *Fortschr. Med.* 94, (1976), 1218-1222.
- JASINSKI, D.R., NUTT, J.G.: Proceedings of the Comitee on Problems of Drug Dependence. National Academy of Sciences, National Research Council, (1973), 108-118.
- JASINSKI, D.R., GRIFFITH, J.D., CARR, C.B., GORODETZKY, C.W., KULLBERG, M.P.: In: Proceedings of the Comitee on Problems of Sciences, National Research Council, (1974), 88-95.
- KLAPETEK, J.: Langzeitanwendung von Valoron® bei Trigeminalneuralgien. *Med. Welt* 22/39, (1971), 1523-1526.
- KURLAND, A., HANLON, T., MCCABE, O.L.: Naloxone and the Narcotic Abuser: A Controlled Study of Partial Blockade. *Int. Journ. of the Addictions* 9(5), (1974), 663-672.
- KURLAND, A., MCCABE, O.L., HANLON, T.: Contingent Naloxone (N-allylnoroxymorphone) Treatment of the Paroled Narcotic Addict. *Int. Pharmacopsychiatr.* 10 (1975), 157-168.
- KURLAND, A., MCCABE, O.L., HANLON, T.: Contingent Naloxone Treatment of the Narcotic Addict: A Pilot Study. *Int. Journ. of the Addictions* 11(1), (1976), 131-142.
- KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Thieme Verl., Stuttg., 7. Aufl., (1978).
- LANGREHR, D.: Antagonisten morphinartiger Analgetika. *Anaesthesist* 27, (1978), 257-258.
- MOYES, D.G., KINGSTON, H.G.G.: The Respiratory Effects of Tilidine Hydrochloride. *Med. Journ.* 49, (1975), 1297-1298.
- ROMAGNOLI, A., KEATS, A.S.: Comparative respiratory depression of tilidine and morphine. *Clin. Pharmac.* 5, (1975), 523-528.
- SCHMID, G., RÖTHLEIN, H.: Valoron®-Behandlung chronischer Schmerzzustände eines internistischen Krankengutes. *Zeitschr. f. Allgem. med./D. Landarzt* 48 (1972), 878-879.
- SCHUBERTH, P.-K.: Ein Fall von Valoron®-Abhängigkeit. *Ther. d. Gegenw.* 114, (1975), 387-394.
- TAMMISTO, T., TAKKI, S., AROMAA, K., JANKMAN, L.: Comparison of pethidine and tilidine in man. *Acta anaesth. scand.* 54, (1974), 5-24.
- TAMMISTO, T., TIGLERSTEDT, I.: Respiratory Depressant Action of Tilidine during N₂O + O₂ Anaesthesia. *Acta anaesth. scand.* 20, (1976), 378-382.
- TEICHER, H., STELZER, H.G.: Valoron® in der klinischen Prüfung. *Med. Welt* 21/34, (1970), 1456-1460.
- TOMEK, H.: Valoron®, ein neues Analgetikum zur Behandlung postoperativer Schmerzzustände. *Ther. d. Gegenw.*, (1972), 1139-1146.
- TROJAN, A., BEIL, H.W., BERGER, H., DAUNDERER, M., HECKMANN, G., HIEBER-LANDVOGT, E., KELLERMANN, B., SÖLLNER, H.: Zur Frage der »primären« Abhängigkeit von Tilidin (Valoron® und Valoron® N). *Öff. Gesundh.-Wesen* 41, (1979), 864-870.
- VOLLMER, K.-O., ACHENBACH, H.: Zum Metabolismus von DL-trans-Dimethylamino-1-phenylcyclohex-3-en-trans-1-carbonsäureäthylester-hydrochlorid. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 24, 9, (1974), 1237-1242.
- WIECK, H.H., HERMANN, M., HEINRICH, G.P.: Beitrag zur Analyse des Abhängigkeits- und Mißbrauchspotentials von Tilidin (Valoron®). *Ther. Woche* 27, (1977), 3183-3198.