

## Renseignements destinés aux patient·e·s

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **KISQALI**<sup>MD</sup>

#### comprimés de ribociclib

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **KISQALI**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **KISQALI**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Il se peut que votre cancer du sein soit traité au moyen de **KISQALI** en association avec un autre médicament (inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant). Lisez également le feuillet Renseignements destinés aux patient·e·s qui reçoivent ces médicaments.

#### Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

##### Les effets secondaires graves suivants ont été observés chez les personnes qui prennent **KISQALI** :

- **Troubles cardiaques** : douleur ou malaise à la poitrine, palpitations cardiaques, battements cardiaques rapides ou lents, étourdissements, sensation de tête légère, perte de conscience, mort subite
- **Troubles du foie** : démangeaisons, jaunissement de la peau et du blanc des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit
- **Diminution du nombre de globules blancs dans le sang** : fièvre, mal de gorge, ulcères buccaux ou autres signes d'infection

#### À quoi sert **KISQALI** :

**KISQALI** est utilisé pour traiter les adultes atteints d'un cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux (RH), mais pas le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), y compris :

- un cancer du sein au stade précoce, c'est-à-dire qui est confiné au sein ou qui pourrait s'être propagé aux ganglions lymphatiques de la région mammaire, sans propagation décelable à d'autres parties du corps, qui a été enlevé par chirurgie et qui possède certaines caractéristiques qui augmentent le risque de réapparition du cancer. **KISQALI** est employé en association avec un inhibiteur de l'aromatase, lequel est utilisé comme hormonothérapie anticancéreuse pour empêcher la réapparition du cancer après une chirurgie;
- un cancer du sein à un stade avancé ou métastatique, c'est-à-dire qui s'est développé hors du sein et s'est propagé aux ganglions lymphatiques de la région mammaire (localement avancé) ou à d'autres parties du corps (métastatique). Dans les cas de cancer du sein avancé ou métastatique, **KISQALI** est

employé en association avec :

- un inhibiteur de l'aromatase, comme première endocrinothérapie, ou
- le fulvestrant, comme première endocrinothérapie ou après la progression de la maladie chez les femmes ménopausées et les hommes recevant une endocrinothérapie.

### **Comment fonctionne KISQALI :**

KISQALI fait partie d'une famille de médicaments appelés « inhibiteurs de kinases ». Ces médicaments agissent en freinant la division et la croissance des cellules cancéreuses. KISQALI doit être employé avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec du fulvestrant. Lorsqu'il est administré avec l'un de ces médicaments, KISQALI peut ralentir la croissance et la propagation des cellules du cancer du sein.

### **Les ingrédients de KISQALI sont :**

Ingrédient médicinal : succinate de ribociclib

Ingrédients non médicinaux : alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé), cellulose microcristalline, crospovidone (type A), dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, gomme de xanthane, hydroxypropylcellulose de basse substitution, lécithine (soya), oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium et talc.

### **KISQALI se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés; 200 mg de ribociclib (sous forme de succinate de ribociclib)

### **N'utilisez pas KISQALI dans les cas suivants :**

- vous êtes allergique au succinate de ribociclib ou à tout autre ingrédient de KISQALI;
- vous avez de graves problèmes cardiaques, notamment une maladie appelée « syndrome du QT long congénital », ou vous présentez un risque élevé d'allongement de l'intervalle QT.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser KISQALI, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- avez de la fièvre, un mal de gorge ou des ulcères buccaux en raison d'une infection (signes d'un faible taux de globules blancs);
- avez actuellement ou avez déjà eu des problèmes de foie ou de reins;
- avez actuellement ou avez déjà eu des problèmes cardiaques comme des battements, une fréquence ou un rythme cardiaques irréguliers, ou des taux faibles de potassium, de magnésium, de calcium ou de phosphore dans le sang;
- avez des antécédents familiaux de mort subite causée par un arrêt cardiaque;
- souffrez de déshydratation, de vomissements persistants ou d'un trouble alimentaire;
- souffrez d'un diabète;
- avez une maladie appelée « neuropathie autonome » qui cause des problèmes de tension artérielle, de fréquence cardiaque, de transpiration, d'incontinence urinaire et anale, et de digestion;

- prenez des médicaments ou des suppléments.

### **Autres mises en garde :**

#### **Grossesse, allaitement et fertilité**

- Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou pourriez le devenir, vous devrez en discuter avec votre professionnel de la santé parce que le traitement par KISQALI pourrait comporter des risques particuliers.
- Il vous faudra éviter de devenir enceinte pendant votre traitement par KISQALI parce que ce médicament pourrait être nocif pour l'enfant à naître.
- Si vous êtes apte à concevoir, votre professionnel de la santé s'assurera que vous n'êtes pas enceinte avant que vous commenciez à prendre KISQALI.
- Si vous êtes apte à procréer, vous devrez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant toute la durée de votre traitement par KISQALI et pendant au moins 21 jours après avoir pris votre dernière dose de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé au sujet des moyens contraceptifs à votre disposition.
- Vous devez vous abstenir d'allaiter pendant votre traitement par KISQALI et pendant 21 jours après avoir pris votre dernière dose de ce médicament.

#### **Fertilité chez l'homme**

- KISQALI est susceptible de réduire la fertilité chez les patients de sexe masculin, ce qui peut affecter vos possibilités d'avoir un enfant. Discutez avec votre professionnel de la santé si cela vous pose un problème.

**Conduite automobile et utilisation de machines :** KISQALI peut entraîner de la fatigue et provoquer une perte de conscience. Par conséquent, faites preuve de prudence si vous devez prendre le volant ou utiliser des machines pendant que vous prenez KISQALI.

**Surveillance et examens :** Avant que vous commenciez à prendre le médicament et périodiquement pendant le traitement, votre professionnel de la santé vous fera passer :

- un électrocardiogramme, pour mesurer l'activité électrique de votre cœur;
- des analyses sanguines pour évaluer :
  - votre taux d'électrolytes (y compris le potassium, le calcium, le phosphore et le magnésium);
  - votre taux de cellules sanguines;
  - le fonctionnement de votre foie.

#### **Au cours du traitement par KISQALI, informez votre professionnel de la santé sans tarder si :**

- vous vous sentez faible et avez de la fièvre, des frissons et des infections fréquentes accompagnées de signes comme le mal de gorge ou les ulcères buccaux. Cela pourrait être dû à un faible taux de globules blancs;
- vous ressentez de la fatigue et avez des démangeaisons, la peau jaune, des nausées, des vomissements, le blanc des yeux jaune, une perte d'appétit, une douleur au ventre, une urine

foncée ou brune ou des saignements ou des bleus plus fréquents qu'en temps normal. Ce pourrait être des signes de problème de foie;

- vous avez une douleur ou un inconfort à la poitrine, des battements de cœur plus rapides ou plus lents, des palpitations, les lèvres bleues, une sensation de tête légère, des étourdissements ou une perte de conscience, si vous avez du mal à respirer ou si votre peau ou vos jambes enflent. Ce pourrait être des signes de problème de cœur;
- vous avez du mal à respirer, de la toux ou de l'essoufflement. Si de tels symptômes apparaissent ou s'aggravent, informez-en votre professionnel de la santé immédiatement. Ils pourraient être les signes de problèmes graves aux poumons (pneumonie/pneumopathie interstitielle) qui pourraient vous être fatals;
- vous présentez n'importe quelle combinaison des symptômes suivants : éruption cutanée, rougeur de la peau, cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, peau qui pèle, forte fièvre, symptômes rappelant ceux de la grippe et enflure des ganglions lymphatiques (signes d'une réaction cutanée grave). **Si vous présentez de nouveaux symptômes ou si vos symptômes s'aggravent, avisez immédiatement votre médecin.**

### **Enfants et adolescents (moins de 18 ans)**

KISQALI ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents âgés de moins de 18 ans.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.**

### **Les produits suivants pourraient interagir avec KISQALI :**

- certains médicaments utilisés pour traiter les infections, notamment les infections fongiques, comme le kétoconazole, l'itraconazole, le fluconazole, le voriconazole, l'amphotéricine B et le posaconazole, ou certains médicaments utilisés pour traiter certains types d'infections bactériennes, comme la télithromycine, la clarithromycine, l'érythromycine, l'azithromycine, la moxifloxacine, la lévofloxacine, la ciprofloxacine et la pentamidine;
- certains médicaments utilisés pour traiter la malaria, comme la quinine et la chloroquine;
- certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH ou le sida, comme le ritonavir, le saquinavir, l'indinavir, le lopinavir, le nelfinavir, le télaprévir et l'éfavirenz;
- certains médicaments utilisés pour traiter les crises d'épilepsie ou les convulsions (antiépileptiques), comme la carbamazépine, la phénytoïne, la rifampicine et le midazolam;
- le millepertuis (aussi appelé *Hypericum perforatum*), un produit naturel utilisé pour traiter la dépression et d'autres problèmes de santé;
- certains médicaments qui servent à traiter les troubles du rythme cardiaque, par exemple l'amiodarone, le disopyramide, le procainamide, la quinidine, le sotalol, l'ibutilide, la dronedarone, la flécaïnide et la propafénone;
- certains médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques, comme l'ivabradine, les bêtabloquants, les glucosides digitaliques, les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, les inhibiteurs de la cholinestérase, les agonistes des récepteurs alpha2-adrénergiques, les inhibiteurs de canaux If et les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate;

- certains médicaments qui servent à traiter la hausse de la tension artérielle, comme le vérapamil, les diurétiques de l'anse, le thiazide et d'autres diurétiques (« médicaments qui font uriner »);
- certains médicaments utilisés pour traiter les problèmes de santé mentale, comme l'olanzapine, la chlorpromazine, le pimozide, l'halopéridol, le dropéridol et la ziprasidone;
- certains médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme la fluoxétine, le citalopram, la venlafaxine, l'amitriptyline, l'imipramine et la maprotiline;
- certains médicaments qui servent à traiter les migraines, comme la dihydroergotamine et l'ergotamine;
- certains anesthésiques utilisés lors d'interventions chirurgicales et des médicaments contre la douleur, comme l'alfentanil, le fentanyl et la méthadone;
- certains médicaments utilisés pour inhiber le système immunitaire chez les personnes qui ont subi une greffe d'organe, comme la cyclosporine, l'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus;
- certains médicaments qui servent à traiter le cancer, comme l'ondansétron, le sunitinib, le nilotinib, le céritinib, le vandétanib, le trioxyde de diarsenic et le vorinostat;
- certains médicaments qui servent à traiter des problèmes respiratoires (par exemple l'asthme), comme le salmétérol et le formotérol;
- la dompéridone, utilisée pour augmenter la production de lait chez les femmes qui allaitent;
- l'anagrélide, utilisé pour traiter les taux élevés de plaquettes sanguines;
- les corticostéroïdes, utilisés pour traiter l'enflure et inhiber le système immunitaire;
- les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), utilisés pour traiter les brûlures d'estomac;
- les laxatifs et les lavements.
- Évitez de consommer des pamplemousses et du jus de pamplemousse pendant le traitement par KISQALI.

Sachez quels médicaments vous prenez. Conservez une liste de vos médicaments et montrez-la à votre professionnel de la santé.

Consultez votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas sûr que les médicaments que vous prenez font partie de la liste ci-dessus.

Vous devez également informer votre professionnel de la santé de tout nouveau médicament qui vous est prescrit pendant que vous prenez KISQALI.

### **Comment utiliser KISQALI :**

Prenez KISQALI en suivant à la lettre la prescription de votre professionnel de la santé. Celui-ci vous dira combien de comprimés vous devez prendre en plus des autres médicaments et quels jours les prendre. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé. Ne modifiez pas la dose ni le schéma d'administration de KISQALI sans en avoir parlé à votre professionnel de la santé.

Ne dépassez pas la dose prescrite par votre professionnel de la santé.

Continuez de prendre KISQALI tant et aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous indique de le faire. KISQALI doit être pris longtemps, possiblement durant plusieurs mois ou années. Votre professionnel de la santé surveillera régulièrement votre état de santé pour s'assurer que le traitement a l'effet souhaité.

L'arrêt du traitement par KISQALI peut aggraver votre état. N'arrêtez pas de prendre KISQALI à moins que votre professionnel de la santé vous demande de le faire.

**Ne mangez pas de pamplemousse et ne buvez pas de jus de pamplemousse** pendant que vous prenez KISQALI. Cela peut augmenter la quantité de KISQALI dans la circulation sanguine et influencer la manière dont agit KISQALI.

- Vous devrez prendre KISQALI une fois par jour pendant 21 jours consécutifs. Ensuite, vous cesserez de le prendre pendant 7 jours.
- Prendre KISQALI **à la même heure du jour** vous aidera à vous souvenir du moment où vous devez prendre votre médicament. Il est préférable de prendre KISQALI le matin.
- Les comprimés KISQALI doivent être **avalés entiers** (ils ne doivent pas être croqués, écrasés, ni coupés avant d'être avalés). Il faut éviter d'ingérer un comprimé cassé, fissuré ou non intact.
- Les comprimés KISQALI peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Il est très important de suivre les conseils de votre professionnel de la santé. Si vous présentez des effets secondaires, votre professionnel de la santé pourrait vous demander de prendre moins de médicament, de sauter une dose ou de cesser le traitement.

#### **Dose habituelle :**

KISQALI pour le traitement d'un cancer du sein au stade précoce : 400 mg administrés par voie orale (2 comprimés dosés à 200 mg) une fois par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis d'une période de 7 jours sans traitement.

KISQALI pour le traitement d'un cancer du sein avancé ou métastatique : 600 mg administrés par voie orale (3 comprimés dosés à 200 mg) une fois par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis d'une période de 7 jours sans traitement.

#### **Surdose :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de KISQALI, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, ou composez le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

Si vous vomissez après avoir pris une dose, ne prenez pas de nouvelle dose ce jour-là. Si vous avez oublié de prendre une dose, jetez les comprimés correspondant à cette dose oubliée. Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle le lendemain, jusqu'à la fin du traitement de 21 jours. Ne compensez pas une dose oubliée en prenant une dose supplémentaire les jours suivants afin de ne pas modifier la période de 7 jours sans traitement.

#### **Effets secondaires possibles de l'utilisation de KISQALI :**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez KISQALI. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Sensation de perdre l'équilibre
- Constipation
- Toux
- Déshydratation
- Diarrhée
- Étourdissements ou sensation de tête légère
- Sécheresse des yeux, de la bouche ou de la peau
- Yeux : Larmoiement; vision embrouillée, irritation oculaire, enflure et rougeur sous la paupière (conjonctivite)
- Fièvre
- Perte ou raréfaction des cheveux ou des poils
- Maux de tête
- Démangeaisons
- Décoloration de la peau par plaques (vitiligo)
- Ulcères dans la bouche accompagnés d'inflammation des gencives
- Nausées, vomissements
- Douleur : abdomen, dos, cou, tête
- Éruption cutanée
- Diminution de l'appétit
- Essoufflement, difficulté à respirer
- Rougeur de la peau
- Mal de gorge
- Goût étrange dans la bouche
- Enflure des mains, des chevilles ou des pieds
- Fatigue
- Difficulté à dormir
- Dérangement d'estomac, indigestion
- Faiblesse

**KISQALI** peut entraîner des anomalies des résultats d'analyses sanguines et des modifications des signaux électriques du cœur. Votre professionnel de la santé vous fera subir divers examens et analyses avant et pendant votre traitement. Si les résultats sont anormaux, il vous dira si vous avez besoin d'un traitement ou non.

**Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard**

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent			
Anémie (faible taux de globules rouges) : fatigue, manque d'énergie, faiblesse, essoufflement, pâleur de la peau		✓	
Gastro-entérite (infection de l'estomac et des intestins) : douleur abdominale, diarrhée, nausées et vomissements			✓
Infections : fièvre, sueurs ou frissons, toux, symptômes rappelant ceux de la grippe, perte de poids, essoufflement, présence de sang dans les expectorations, ulcères sur le corps, diarrhée ou maux de ventre, régions chaudes ou douloureuses sur le corps ou sensation de grande fatigue			✓
Problèmes de foie : démangeaisons, coloration jaune de la peau, nausées, vomissements, coloration jaune du blanc des yeux, perte d'appétit, douleur au ventre, urine foncée ou brune, ou saignements ou ecchymoses (bleus) plus fréquents qu'en temps normal			✓
Pneumonie (infection des poumons) : douleur à la poitrine en respirant ou en toussant, confusion, toux pouvant produire des mucosités, fatigue, fièvre, transpiration et grands frissons, nausées, vomissements ou diarrhée, essoufflement			✓
Infection des voies urinaires : douleur ou sensation de brûlure au moment		✓	



d'uriner, présence de sang dans l'urine, envie fréquente d'uriner			
<b>Fréquent</b>			
<b>Dépression</b> (sentiments de tristesse ou de désespoir qui durent longtemps)		✓	
<b>Évanouissement</b> (syncope)			✓
<b>Neutropénie fébrile</b> : mal de gorge ou ulcères buccaux accompagnés d'un seul épisode de fièvre au cours duquel la température corporelle dépasse 38,3 °C (ou) d'une fièvre au cours de laquelle la température corporelle est supérieure à 38 °C pendant plus d'une heure, avec ou sans infection			✓
<b>Problèmes cardiaques</b> : douleur ou malaise à la poitrine, palpitations, battements cardiaques rapides ou lents, étourdissements, sensation de tête légère, évanouissement (perte de conscience), mort subite			✓
<b>Allongement de l'intervalle QT</b> (modification de l'activité électrique du cœur) : battements cardiaques irréguliers, évanouissement, perte de conscience, convulsions			✓
<b>Infections des voies respiratoires</b> : écoulement nasal ou nez bouché, mal de gorge, toux, congestion des sinus, douleurs corporelles, maux de tête, éternuements, fièvre, sensation de malaise général		✓	
<b>Faibles taux de calcium</b> : crampes et spasmes musculaires, engourdissement et sensation de picotement dans les mains, les pieds et le visage			✓
<b>Faible taux de plaquettes</b> : saignements spontanés ou apparition soudaine d'ecchymoses (bleus)			✓
<b>Faible taux de potassium</b> : battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire			✓

<b>Vertiges</b> (une sensation d'étourdissements)		<b>✓</b>	
<b>Peu fréquent</b>			
<b>Embolie pulmonaire</b> (caillot sanguin dans un poumon) : douleur intense et soudaine à la poitrine et difficulté à respirer, crachats contenant du sang, respiration et battements cardiaques rapides			<b>✓</b>
<b>Septicémie et choc septique</b> (infection du sang) : fièvre ou étourdissements, frissons, température corporelle élevée ou très basse, émission d'urine faible ou nulle, tension artérielle basse, palpitations, respiration rapide, battements cardiaques rapides			<b>✓</b>
<b>Fréquence inconnue</b>			
<b>Pneumonite/pneumopathie interstitielle</b> (inflammation du tissu pulmonaire) : difficulté à respirer, toux et essoufflement, fièvre, sensation de fatigue			<b>✓</b>
<b>Réaction cutanée grave pouvant se manifester par une combinaison des symptômes suivants</b> : éruption cutanée, rougeur de la peau, cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, peau qui pèle, forte fièvre, symptômes rappelant ceux de la grippe et enflure des ganglions lymphatiques (nécrolyse épidermique toxique)			<b>✓</b>

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une ou l'autre des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### Conservation :

- Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne prenez pas ce médicament après la date de péremption imprimée sur la boîte.
- Votre professionnel de la santé conservera votre médicament au réfrigérateur; de votre côté, vous devez le conserver à une température se situant entre 20 et 25 °C pendant un maximum de 2 mois. Gardez le médicament dans son emballage d'origine afin de le protéger de l'humidité.
- Ne prenez pas ce médicament si son emballage est endommagé ou semble avoir été ouvert.
- Consultez votre professionnel de la santé pour savoir comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin.

### Pour en savoir plus sur KISQALI :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et sur le site Web du fabricant (<http://www.novartis.ca>) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-363-8883.

Le présent feuillet a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Date d'approbation : 2025-06-12

KISQALI est une marque déposée.