



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A. N. M. A. T

DISPOSICIÓN Nº

2331

BUENOS AIRES 20 MAR 2015

VISTO, el expediente nº 1-47-3110-468/14-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I. (DIVISIÓN DIAGNÓSTICA) solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado COBAS® AmpliPrep Instrument / instrumento que automatiza la preparación de muestras para el análisis cualitativo y cuantitativo de ácidos nucleicos por PCR.

Que a fs. 123 consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que el producto reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

Que la Dirección Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establece la Ley 16.463, Resolución Ministerial Nº 145/98 y Disposición ANMAT Nº 2674/99.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por el Artículo 8º inciso 11) del Decreto Nº 1490/92 y 1886/14.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A. N. M. A. T

DISPOSICIÓN Nº

2331

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

D I S P O N E:

ARTICULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado COBAS® AmpliPrep Instrument / instrumento que automatiza la preparación de muestras para el análisis cualitativo y cuantitativo de ácidos nucleicos por PCR que será elaborado por Roche Diagnostics International Ltd. Forrenstrasse 2, 6343 Rotkreuz (SUIZA) para Roche Molecular Systems Inc. 1080 US Highway 202 South Branchburg, NJ 08876 (USA) e importado por PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I. (DIVISIÓN DIAGNÓSTICA); cuya composición se detalla a fojas 49 .

ARTICULO 2º.- Acéptense los rótulos y manual de instrucciones obrantes a fojas 58 a 63, 89 a 112, desglosándose las fojas 58, 59 y 89 a 96 debiendo constar en los mismos que la fecha de vencimiento es la declarada por el elaborador impreso en los rótulos de cada partida.

ARTICULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente.

ARTICULO 4º.- LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA, se reserva el derecho de reexaminar los métodos de control, estabilidad y elaboración cuando las circunstancias así lo determinen.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A. N. M. A. T

DISPOSICIÓN N° 2331

ARTICULO 5º.- Regístrese; gírese a Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por Mesa de Entradas de la Dirección Nacional de Productos Médicos notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con la copia de los proyectos de rótulos, manual de instrucciones y el Certificado correspondiente. Cumplido, archívese.-

Expediente nº: 1-47-3110-468/14-7-

DISPOSICIÓN N°:

2330

av.

Handwritten initials

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

2331



20 MAR 2015

ROTULOS


Dr. ERNESTO A. ESPINO
PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. e I.
DIVISIÓN DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

2331



PROYECTO DE RÓTULO EXTERNO:

Nombre: COBAS AmpliPrep Instrument

Fabricante Legal:

Roche Molecular Systems, Inc.
1080 US Highway 202 South
Branchburg, NJ 08876, USA

Producido por:

Roche Diagnostics International Ltd.
Forrenstrasse 2;
6343 Rotkreuz, Suiza

Establecimiento importador:

Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).
Av. Belgrano 2126
Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires
República Argentina
Director Técnico: Dr. Ernesto A. Espino - Farmacéutico

"Autorizado por la A.N.M.A.T."

Certificado N°:

Número de Serie:

Descripción de la finalidad de uso del equipo:

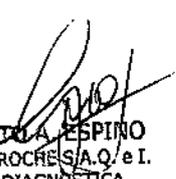
"Ver Manual de Instrucciones"

"Para diagnóstico uso in vitro"

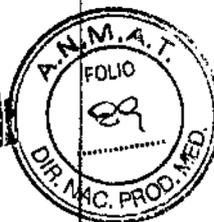
Descripción de las precauciones, de los cuidados especiales e instrucciones sobre los riesgos derivados del uso del equipo y su descarte:

"Ver Manual de Instrucciones"

USO PROFESIONAL EXCLUSIVO.


Dr. ERNESTO A. ESPINO
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

2331



MANUAL DE INSTRUCCIONES


Dr. ERNESTO A. ESPINO
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



PROYECTO DE MANUAL DE INSTRUCCIONES

Breve resumen del Manual de Instrucciones original

Nombre comercial: COBAS AmpliPrep Instrument

Descripción del uso previsto del equipo:

El equipo COBAS AmpliPrep es un instrumento que automatiza la preparación de muestras para el análisis cualitativo y cuantitativo de ácidos nucleicos por PCR (reacción en cadena de la polimerasa). Pueden utilizarse muestras de suero y/o plasma y muestras de control definidas según los métodos, en función del agente patógeno que se desee analizar y el equipo que se vaya a utilizar.

Información General

El equipo COBAS AmpliPrep es un instrumento que sustituye los pasos de preparación manual de muestras por una precisión informática excelente que reduce drásticamente el tiempo necesario para la preparación y contribuye a mejorar la productividad.

El equipo utiliza el programa AMPLILINK que incluye una interfaz con un ordenador central externo para la transmisión de los resultados de las pruebas. Los resultados de las pruebas pueden transferirse automáticamente a un ordenador central externo o bien como respuesta a una solicitud del ordenador central.

Es un sistema de preparación de muestras integrado, diseñado para procesar muestras clínicas de forma secuencial en un flujo continuo.

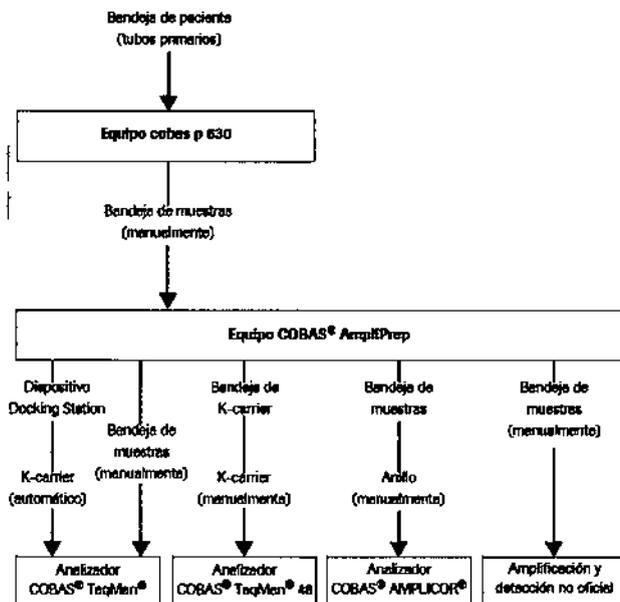
El equipo sustituye los pasos para la preparación manual de muestras por una precisión informática excelente que reduce drásticamente el tiempo necesario para la preparación y contribuye a mejorar la productividad. El equipo COBAS AmpliPrep se ha diseñado para el uso de aplicaciones de diagnóstico en laboratorios clínicos.

Funcionamiento del equipo:

El funcionamiento del equipo COBAS AmpliPrep es el mismo para todas las aplicaciones. Sin embargo, los reactivos y el material fungible utilizados para cada ocasión dependen de la prueba para la que se haya realizado la preparación de muestras automática y del equipo (por ejemplo, el analizador COBAS TaqMan, el analizador COBAS TaqMan 48 o el analizador COBAS AMPLICOR) en el que vayan a analizarse las muestras preparadas.

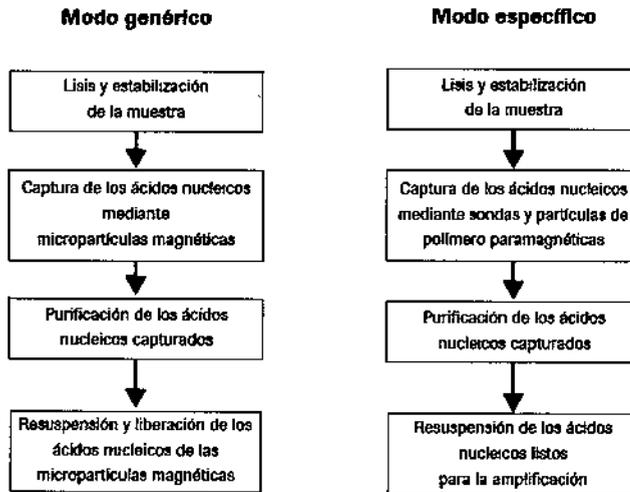
Puede realizar un pipeteo de tubos primarios en el equipo **cobas p 630**.

Opciones de flujo de trabajo automático:



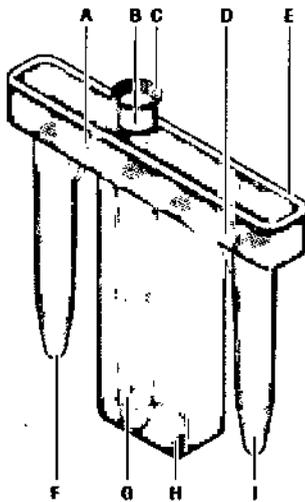
Dr. ERNESTO A. ESPINO
PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. e I.
DIVISIÓN DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

Para la preparación de las muestras se emplean: un reactivo de lavado, casetes de reactivos específicos y diferentes temperaturas de incubación. La metodología general para la preparación de muestras en el equipo COBAS AmpliPrep se resume en la Ilustración. El equipo ofrece dos modalidades de funcionamiento: genérico y específico.



Descripción del procesamiento de muestras:

Todas las fases de preparación de las muestras tienen lugar en una cubeta de reacción (SPU). La SPU consta de dos cámaras de procesamiento con entradas para reactivos, una punta de pipeta con filtro para las muestras, una cámara de puntas de pipeta para muestras, una protección antisalpicaduras y una cámara de residuos.

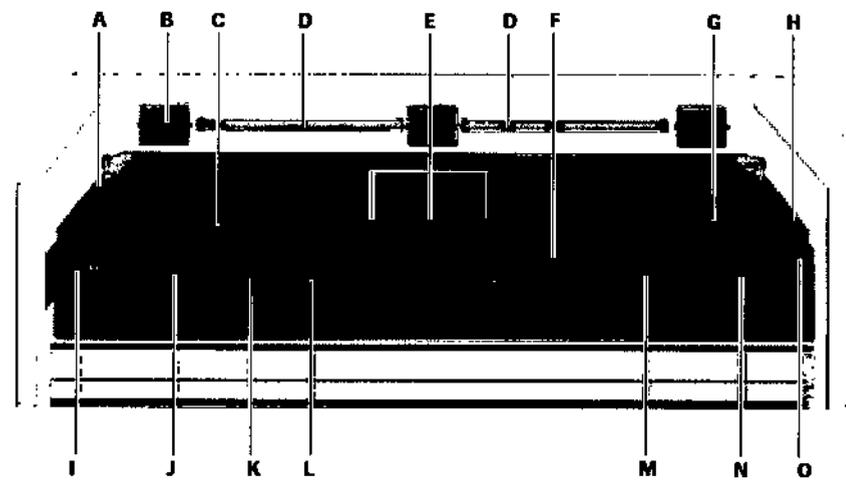


- | | |
|---------------------------------|---|
| A Entrada para reactivos | F Cámara de procesamiento a 60 °C (modo específico) |
| B Filtro | G Cámara de la punta de pipeta para muestras |
| C Punta de pipeta para muestras | H Cámara de residuos |
| D Entrada para reactivos | I Cámara de procesamiento a 37 °C y 80 °C (modo genérico) |
| E Protección antisalpicaduras | |


 Dr. ERNESTO A. ESPINO
 PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
 DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
 DIRECTOR TÉCNICO

Equipo

Se muestra un diagrama de los componentes principales del equipo COBAS AmpliPrep en la siguiente ilustración.



- | | |
|--|--|
| A Brazo de transferencia 1 | I Módulo de lavado de las agujas de reactivos 1 |
| B Filtro | J Área de carga de los reactivos |
| C Bandejas de reactivos | K Área de carga de las muestras |
| D Lámparas UV | L Lector de código de barras |
| E Incubadores para el procesamiento de muestras | M Estación de separación |
| F Plataforma de tubos de salida | N Estación de liberación de fragmentos diana |
| G Posiciones de reposo de los K-carrier | O Módulo de lavado de las agujas de reactivos 2 |
| H Brazo de transferencia 2 | |

A continuación se describen brevemente estos componentes.

Lámparas UV: Dos lámparas UV que ayudan a descontaminar el sistema entre las series analíticas.
Filtros de aire: Se utilizan cuatro filtros de aire (se muestran tres) para evitar que entren o salgan aerosoles del sistema.

Torres de lavado de las agujas de reactivos: Dos torres de lavado de agujas de reactivos que limpian las agujas de reactivos para reducir la contaminación por arrastre de reactivos.

Plataforma de bandejas: La plataforma de bandejas contiene el suministro de los reactivos necesarios para llevar a cabo las series de trabajo además de las muestras que se prepararán durante el proceso.

Área de carga de los reactivos: Tiene espacio para cinco bandejas de reactivos con capacidad para hasta 20 casetes de reactivos. La bandeja situada más a la izquierda en la posición A es la bandeja con agitación de reactivos que mantiene en suspensión los reactivos de micropartículas magnéticas.

Área de carga de las muestras: Tres bandejas de muestras, cada una con capacidad para un máximo de 24 muestras de paciente o de controles.

Lector de código de barras: El lector de código de barras lee automáticamente los códigos de barras de las bandejas de reactivos, los casetes de reactivos, las bandejas de muestras, los clips de las muestras y los clips de control a medida que se introducen en la plataforma de bandejas.

Puestos de inicialización: Dos puestos de inicialización que comprueban la correcta alineación de los cabezales de transferencia y la aguja de reactivos durante la inicialización del equipo.

Incubadores: Tres incubadores de procesamiento de muestras que permiten preparar hasta 72 muestras en un flujo de trabajo continuo sin necesidad de volver a cargar muestras. Cada muestra se somete a incubación en una cubeta de reacción (o SPU) desechable.

- Modo genérico: tres incubadores a 37 °C (lateral derecho) y un incubador de liberación de fragmentos diana a 80 °C que se utilizan durante la preparación de las muestras.
- Modo específico: tres incubadores a 37 °C (lateral derecho) y tres incubadores a 60 °C (lateral izquierdo) que se utilizan durante la preparación de las muestras.

Plataforma de salida: La plataforma de salida contiene cuatro posiciones para el almacenamiento en el propio equipo de los tubos K, las puntas K, la bandeja de K-carrier y tubos de muestras de salida.

Estaciones de separación: Cuatro estaciones de separación que contienen ruedas magnéticas. Las SPU se transfieren hasta una de estas estaciones para su lavado. Se utiliza una quinta estación, sin imanes, para enfriar y pipetear la muestra en un tubo K después del paso de liberación de fragmentos diana o en un tubo de muestras de salida (en el modo específico).

[Handwritten signature]

Brazos de transferencia: Dos brazos de transferencia albergan los mecanismos para el pipeteo automático y para la manipulación de los tubos de muestras de entrada, puntas de pipeta de las SPU, las SPU, puntas K, tubos K y tubos de muestras de salida.

Incubador de liberación de fragmentos diana: El incubador de liberación de fragmentos diana se utiliza para liberar los ácidos nucleicos de las micropartículas magnéticas para realizar ensayos en el modo genérico.

Dispositivo Docking Station (opcional): Se puede conectar un dispositivo Docking Station al equipo COBAS AmpliPrep para transferir automáticamente las muestras preparadas a un analizador COBAS TaqMan.

Posiciones de reposo de los K-carrier: Cuando se utiliza un dispositivo Docking Station, se dejan dos K-carrier en las posiciones de reposo del equipo COBAS AmpliPrep para que se carguen automáticamente, con muestras preparadas y solución Master Mix, al finalizar la serie analítica.

La preparación de la primera muestra finaliza en menos de una hora desde el inicio del procesamiento. Las muestras siguientes se completan a un ritmo de una muestra cada tres o cuatro minutos.

Una vez finalizada la serie analítica, las muestras preparadas en el equipo COBAS AmpliPrep ya se pueden analizar en un analizador COBAS TaqMan conectado en red, un analizador COBAS TaqMan 48 o un analizador COBAS AMPLICOR, así como ser enviadas para realizar un análisis externo.

Modo de Uso: Todas las indicaciones de trabajo y operación están contenidas en el manual del operador y el manual de entrenamiento. Dada la complejidad de las mismas no es posible extraerlas en este sumario.

Cumple los requisitos de protección establecidos en la directiva IVD 98/79/CE. Además, se fabrica y prueba según los siguientes estándares internacionales:

- IEC 61010-1
- IEC 61010-2-101
- IEC 61326-1

Estabilidad y condiciones de conservación del equipo:

Temperatura - Condiciones para el funcionamiento: 15-32 °C

Humedad - Condiciones para el funcionamiento: <80% a 32 °C, sin condensación

El equipo debe protegerse de la luz solar directa.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Seguridad eléctrica

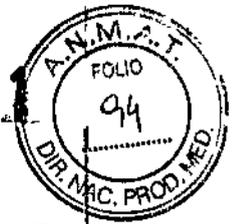
Descarga eléctrica por equipo electrónico

- No realice trabajos en ningún compartimento electrónico.
- No retire ninguna de las tapas del equipo excepto que se especifique en este Manual del equipo.
- No toque ninguna pieza del equipo distinta a las especificadas. En especial, no toque ninguna de las piezas del suministro de energía.
- No quite nunca la clavija de la toma de tierra central del cable de corriente ni la desactive utilizando adaptadores sin toma de tierra.
- Las tareas de instalación, mantenimiento y reparación sólo las pueden realizar personal autorizado o cualificado por Roche.
- Siga las directrices de las etiquetas de seguridad del sistema.

Seguridad óptica

Pérdida de visión causada por mirar fijamente al haz láser

- El cabezal de transferencia 1 contiene un diodo láser de clase 1. El haz de este láser es invisible.
- El lector de código de barras contiene un diodo láser de clase 2.
- No mire fijamente el haz de transmisión del láser, ya que puede provocarle daños oculares importantes.



Materiales biopeligrosos

Infección por muestras y materiales relacionados

El contacto con muestras que contienen material de origen humano puede causar infecciones. Todos los materiales y componentes mecánicos relacionados con muestras de origen humano son potencialmente biopeligrosos.

- Siga las prácticas de laboratorio estándar, especialmente cuando trabaje con material biopeligroso.
- La tapa principal y el panel de carga deben estar cerrados y en su sitio durante el funcionamiento del equipo.
- Si trabaja con la tapa principal abierta mientras el equipo está encendido (por ej., para limpiar o realizar el mantenimiento), el equipo siempre debe ponerse primero en el modo de mantenimiento o de apagado.
- Asegúrese de utilizar un equipo de protección adecuado que incluya, como mínimo, gafas de seguridad con protectores laterales, bata de laboratorio resistente a los fluidos y guantes desechables homologados.
- Use un protector facial en caso de trabajar con riesgo de salpicaduras.
- Si se derrama material biopeligroso, límpielo inmediatamente con desinfectante.
- Si alguna muestra o solución de residuos entra en contacto con la piel, aplíquese inmediatamente desinfectante y, a continuación, lávese con agua y jabón. Consulte con un médico.

Infección y lesiones causadas por objetos afilados

Durante la limpieza de las agujas de reactivos, use varias capas de gasa y límpielas de arriba a abajo.

- Preste atención para no pincharse.
- Use un equipo de protección adecuado como, por ejemplo, guantes. Preste especial atención cuando trabaje con guantes de protección ya que éstos se pueden perforar o cortar fácilmente y causar infecciones.
- Cuando manipule jeringas o agujas de reactivos durante las tareas de mantenimiento, use unos guantes de protección resistentes a punciones para evitar posibles lesiones en las manos.

Residuos

Infección por residuos biopeligrosos

Todos los residuos potencialmente biopeligrosos se hallan en las SPU utilizadas. En el depósito de residuos sólo se desecha la solución de lavado de las agujas de reactivos. El contacto con la solución de residuos biopeligrosa puede causar infecciones.

- Asegúrese de utilizar un equipo de protección. Preste especial atención cuando trabaje con guantes de protección ya que éstos se pueden perforar o cortar fácilmente y causar infecciones.
- Si se derrama material biopeligroso, límpielo inmediatamente con desinfectante.
- Si alguna solución de residuos entra en contacto con la piel, lávese inmediatamente con agua y desinfectante. Consulte con un médico.
- La eliminación de las SPU usadas se debe efectuar siguiendo las directrices del manual del usuario.
- Siga las directrices de las etiquetas de seguridad del sistema.

Contaminación del entorno por solución de residuos y residuos sólidos

Todos los residuos potencialmente biopeligrosos se hallan en las SPU utilizadas. En el depósito de residuos sólo se desecha la solución de lavado de las agujas de reactivos.

- La eliminación de las SPU usadas se debe efectuar siguiendo las directrices del manual del usuario.
- Cuando tenga que eliminar los residuos generados por el equipo, respete la legislación local vigente.
- Los residuos del depósito de residuos contienen un elevado nivel de azida sódica. Vierta abundante agua en la pileta si desecha los residuos en este lugar.

2331



Explosión y riesgo de incendio

Explosión por chispas

Existe peligro de explosiones provocadas por chispas.

- Mantenga todo el material potencialmente inflamable o explosivo (como el gas anestésico) lejos del equipo.

Riesgo de incendio por el uso de pulverizadores

Rociar líquidos sobre los componentes del suministro de energía puede provocar un cortocircuito que podría ocasionar un incendio.

- Mantenga la tapa cerrada mientras el equipo esté conectado al suministro de energía principal y no utilice pulverizadores cerca del sistema.
- Durante las acciones para controlar incendios, desconecte el equipo COBAS AmpliPrep del suministro de energía principal.

Seguridad mecánica

Lesiones provocadas por contacto con las piezas en movimiento

Los cabezales de transferencia se mueven rápidamente durante la preparación de las muestras. La tapa principal se mantiene bloqueada durante el funcionamiento para proteger al usuario de las piezas en movimiento.

- La tapa principal y el panel de carga deben estar cerrados y en su sitio durante el funcionamiento del equipo.
- Si trabaja con la tapa principal abierta mientras el equipo está encendido (por ej., para limpiar o realizar el mantenimiento), el equipo siempre debe ponerse primero en el modo de mantenimiento o de apagado.
- No toque ninguna pieza del equipo distinta a las especificadas. Aléjese de las piezas en movimiento durante el funcionamiento del equipo.
- Durante el funcionamiento y el mantenimiento del equipo, actúe de acuerdo con las instrucciones.
- Siga las directrices de las etiquetas de seguridad del sistema.

Reactivos y otras soluciones de trabajo

Inflamación cutánea o lesiones causadas por reactivos y otras soluciones de trabajo

El contacto directo con reactivos, detergentes, soluciones limpiadoras u otras soluciones de trabajo pueden causar irritaciones, inflamaciones o quemaduras en la piel.

- Cuando trabaje con reactivos, tenga en cuenta las precauciones necesarias para la manipulación de reactivos de laboratorio. Asegúrese de usar un equipo de protección (gafas, guantes, etc.).
- Tenga en cuenta las precauciones indicadas en el manual específico y respete la información suministrada en las fichas de seguridad (Material Safety Data Sheet) de los reactivos y soluciones limpiadoras de Roche Diagnostics.
- Si un reactivo, detergente u otra solución de trabajo entra en contacto con la piel, lávese inmediatamente con agua y desinfectante. Consulte con un médico.

Descripción de Materiales Necesarios y no suministrados

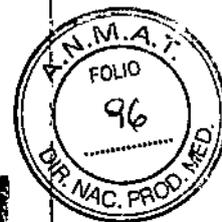
Instrumentación y Software:

- Analizador cobas TaqMan o analizador cobas TaqMan 48
- Opcional: estación de interconexión
- Opcional: instrumento cobas p 630
- Programa AMPLILINK
- Estación de datos para el software AMPLILINK, con impresora
- Manuales

Consumibles como:

- Unidades de procesamiento de muestras: cubetas de reacción SPU
- Tubos para introducción de la muestra (tubos S) con clip de código de barras
- Bandeja para puntas K
- Tubos de salida para la muestra preparada (tubos K)

Dr. ERNESTO A. ESPINO
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



2331

Otros Materiales como:

- Bandeja para muestras
- Bandeja para reactivos
- Bandeja para SPU
- Taponador de tubos K, motorizado
- Taponador de tubos K
- K-carrier
- Transportador de K-carrier
- Bandeja para K-carrier
- Pipeteadores con puntas exentas de RNasa con filtro para aerosol o desplazamiento positivo
- Mezclador a vórtice

Reactivos y soluciones accesorias como:

- COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HBV Test, versión 2.0
- COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Test
- COBAS AmpliPrep/ COBAS TaqMan CMV Test
- COBAS AMPLIPREP/ COBAS AMPLICOR HIV-1-MONITOR TEST
- COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 Test
- COBAS AmpliPrep/Cobas TaqMan Wash Reagent

Fabricante Legal:

Roche Molecular Systems, Inc.
1080 US Highway 202 South,
Branchburg, NJ 08876, USA

Producido por:

Roche Diagnostics International Ltd.
Forrenstrasse 2,
6343, Rotkreuz, Suiza


Dr. ERNESTO A. ESPINO
PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. e I.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A. N. M. A. T

CERTIFICADO DE AUTORIZACION DE VENTA
DE PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO

Expediente nº:1-47-3110-468/14-7

Se autoriza a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) a importar y comercializar el Producto para Diagnóstico de uso "in vitro" denominado COBAS® AmpliPrep Instrument / instrumento que automatiza la preparación de muestras para el análisis cualitativo y cuantitativo de ácidos nucleicos por PCR. Se le asigna la categoría: Venta a laboratorios de Análisis clínicos por hallarse comprendido en las condiciones establecidas en la Ley 16.463, y Resolución M.S. y A.S. Nº 145/98. Lugar de elaboración: Roche Diagnostics International Ltd. Forrenstrasse 2, 6343 Rotkreuz (SUIZA) para Roche Molecular Systems Inc. 1080 US Highway 202 South Branchburg, NJ 08876 (USA). En las etiquetas de los envases, anuncios y Manual de instrucciones deberá constar PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO DE USO "IN VITRO" USO PROFESIONAL EXCLUSIVO AUTORIZADO POR LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA.

Certificado nº:

008158

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA.

Buenos Aires, 20 MAR 2015

Firma y sello

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.