

PACKUNGSBEILAGE

1. Bezeichnung des Tierarzneimittels

Syncroprost, 250 Mikrogramm/ml Injektionslösung für Tiere

2. Zusammensetzung

Jeder ml enthält:

Wirkstoff:

Cloprostenol 250 Mikrogramm
(entsprechend 263 Mikrogramm Cloprostenol-Natrium).

Sonstige Bestandteile:

Benzylalkohol (E1519) 20 mg
Klare, farblose Lösung, praktisch frei von sichtbaren Partikeln.

3. Zieltierarten

Rind (Kuh und Färse), Pferd (Stute), Schwein (Sau und Jungsau), Ziege (weiblich)



4. Anwendungsgebiete

Rind (Kuh und Färse):

- Östrusinduktion und -synchronisation bei Kühen und Färsen mit funktionellem Corpus luteum.
- Östrusinduktion als unterstützende Maßnahme bei Management von Suböstrie ("Stillbrünstigkeit")
- Behandlung von klinischer und subklinischer Endometritis bei Vorliegen eines funktionellen Corpus luteum.
- Behandlung von ovariellen Luteinzysten.
- Aborteinleitung bis zum 150. Trächtigkeitstag.
- Geburtseinleitung nach dem 270. Trächtigkeitstag

Pferd (Stute):

- Östrusinduktion und -synchronisation bei Stuten mit einem funktionellem Corpus luteum
- Abbruch der Frühträchtigkeit zwischen dem 5. und 120. Trächtigkeitstag.

Schwein (Sau und Jungsau):

- Geburtseinleitung ein oder zwei Tage vor dem voraussichtlichen Abferkeltermin.

Ziege (weiblich):

- Östrusinduktion und -synchronisation bei Ziegen mit einem funktionellen Corpus luteum während der Zuchtsaison.

5. Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei trächtigen Tieren, bei denen die Einleitung eines Abortes oder der Geburt nicht beabsichtigt ist.

Nicht zur Geburtseinleitung verabreichen bei Tieren mit Verdacht auf Dystokie aufgrund mechanischer Obstruktion oder aufgrund abnormaler Lage, Stellung und/oder Haltung der Feten.

Nicht anwenden bei Tieren mit eingeschränkter Herz-Kreislauf-Funktion, Bronchospasmus oder gastrointestinaler Motilitätsstörung.

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

6. Besondere Warnhinweise

Besondere Warnhinweise:

Es gibt eine Refraktärzeit von mehreren Tagen nach der Ovulation (z. B. vier bis fünf Tage bei Rindern und Pferden), in der weibliche Tiere unempfindlich gegenüber der luteolytischen Wirkung von Prostaglandinen sind.

Für den Abbruch der Trächtigkeit bei Rindern werden die besten Ergebnisse vor dem 100.

Trächtigkeitstag erzielt. Die Ergebnisse zwischen dem 100. und 150. Trächtigkeitstag sind weniger zuverlässig.

Das Ansprechen von Sauen und Jungsauen auf die Einleitung der Geburt kann durch den physiologischen Zustand und den Zeitpunkt der Behandlung beeinflusst werden. Die überwiegende Mehrheit der Tiere, 95 %, beginnt innerhalb von 36 Stunden nach der Behandlung mit dem Abferkeln. Es ist davon auszugehen, dass die Mehrzahl der Tiere innerhalb eines Zeitraums von 24 +/- 5 Stunden auf die Injektion ansprechen, außer in den Fällen, in denen eine spontane Geburt unmittelbar bevorsteht.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:

Um das Risiko von anaeroben Infektionen aufgrund von Vasokonstriktion an der Injektionsstelle zu verringern, sollten Injektionen in kontaminierte (nasse oder verschmutzte) Hautbereiche vermieden werden. Reinigen und desinfizieren Sie die Injektionsstellen vor der Verabreichung gründlich.

Nicht intravenös verabreichen.

Alle Tiere sollten nach der Behandlung angemessen überwacht werden.

Die Geburts- oder Abortenleitung kann zu Dystokie, Totgeburt und/oder Metritis führen. Die Inzidenz von Nachgeburtsverhaltungen kann erhöht sein, abhängig vom Zeitpunkt der Behandlung im Verhältnis zum Konzeptionsdatum.

Eine zu frühe Einleitung des Abferkelns führt zu einer Verringerung des Geburtsgewichts der Ferkel und zu einem Anstieg der Zahl totgeborener sowie nicht lebensfähiger und unreifer Ferkel. Es ist unerlässlich, dass die durchschnittliche Trächtigkeitsdauer für jeden Betrieb auf der Grundlage früherer Aufzeichnungen berechnet wird und das Ende der Trächtigkeit nicht um mehr als zwei Tage verkürzt wird.

Eine Injektion in das Fettgewebe kann zu einer unvollständigen Resorption des Tierarzneimittels führen.

Cloprostenol kann Effekte hervorrufen, die im Zusammenhang mit der Aktivität von Prostaglandin F2 α in der glatten Muskulatur stehen, wie ein Anstieg der Harn- und Kotabsatzfrequenz.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Prostaglandine vom Typ F2 α , wie Cloprostenol, können über die Haut aufgenommen werden und Bronchospasmen oder Fehlgeburten verursachen.

Beim Umgang mit dem Tierarzneimittel ist Vorsicht geboten, um eine Selbstinjektion oder Hautkontakt zu vermeiden.

Schwangere Frauen, Frauen im gebärfähigen Alter, Asthmatiker und Personen mit anderen Atemwegserkrankungen sollten beim Umgang mit diesem Tierarzneimittel den Kontakt vermeiden. Bei der Handhabung des Tierarzneimittels sollte der Anwender eine Schutzausrüstung, bestehend aus undurchlässigen Handschuhen, tragen.

Bei versehentlichem Verschütten auf die Haut sofort mit Wasser und Seife abwaschen. Bei versehentlicher Selbstinjektion oder Hautexposition ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen, insbesondere da es zu Atemnot kommen kann, und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Dieses Tierarzneimittel kann Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen. Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Benzylalkohol sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden.

Nach der Anwendung Hände waschen.

Trächtigkeit:

Nicht an trächtige Tiere verabreichen, bei denen die Einleitung eines Aborts oder einer Geburt nicht beabsichtigt ist.

Laktation:

Das Tierarzneimittel kann während der Laktation angewendet werden.

Fortpflanzungsfähigkeit:

Cloprostenol hat eine große Sicherheitsspanne und wirkt sich nicht negativ auf die Fruchtbarkeit von Rindern aus. Auch bei Nachkommen, die in Folge von Behandlung, Besamung oder Belegung und nachfolgender Gewinnung des Konzeptionsproduktes entstanden sind, wurden keine schädlichen Wirkungen beobachtet.

Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:

Die gleichzeitige Anwendung von Oxytocin und Cloprostenol verstärkt die Wirkungen auf den Uterus. Die gleichzeitige Anwendung von Gestagenen vermindert die Wirkung von Cloprostenol. Das Tierarzneimittel nicht zeitgleich mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) verabreichen, da diese die endogene Prostaglandinsynthese hemmen.

Überdosierung:

Rinder: Bei 5- bis 10-facher Überdosierung ist die häufigste Nebenwirkung eine erhöhte Rektaltemperatur. Dies ist jedoch in der Regel vorübergehend und für das Tier nicht schädlich. Bei einigen Tieren kann auch eingeschränkter Speichelfluss oder vorübergehender Durchfall beobachtet werden.

Pferde: Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Schwitzen und eine verringerte Rektaltemperatur. Diese sind jedoch in der Regel vorübergehend und für das Tier nicht schädlich. Andere mögliche Reaktionen sind erhöhte Herzfrequenz, erhöhte Atemfrequenz, abdominale Beschwerden, unkoordinierte Bewegungen und Hinlegen. Sofern diese auftreten, sind sie in der Regel innerhalb von 15 Minuten nach der Injektion zu beobachten und klingen innerhalb von 1 Stunde ab. Stuten fressen in der Regel durchgehend weiter.

Schweine: Im Allgemeinen kann eine Überdosierung zu folgenden Symptomen führen: erhöhte Herz- und Atemfrequenz, Bronchokonstriktion, erhöhte Körpertemperatur, erhöhte Mengen an Kot und Urin, Speichelfluss, Übelkeit und Erbrechen. In gravierenderen Fällen kann es zu vorübergehendem Durchfall kommen.

Es stehen keine Gegenmittel zur Verfügung: Die Behandlung sollte symptomatisch und vor dem Hintergrund erfolgen, dass Prostaglandin F2 α auf glatte Muskelzellen wirkt.

Wesentliche Inkompatibilitäten:

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

7. Nebenwirkungen

Rind (Kuh und Färse):

Selten (1 bis 10 Tiere / 10 000 behandelte Tiere):	Infektion der Injektionsstelle ¹
Sehr selten (< 1 Tier / 10 000 behandelte Tiere, einschließlich Einzelfallberichte):	Anaphylaxie ² Erhöhte Atemfrequenz ³ Erhöhte Herzfrequenz ³ Abdominaler Schmerz ³ , Durchfall ^{3,5} Koordinationsstörung ³ Hinlegen ³ Nachgeburtsverhalten ⁴ , Metritis ⁴ , Dystokie ⁴ , Totgeburt ⁴ Unruhe, häufiger Harnabsatz ^{3,5}

¹ Kann auftreten, wenn anaerobe Bakterien in die Injektionsstelle eindringen, insbesondere nach intramuskulärer Injektion, und kann sich generalisieren. Eine aggressive Antibiotikatherapie, die insbesondere Clostridienarten abdeckt, sollte beim ersten Anzeichen einer Infektion angewendet werden. Sorgfältige aseptische Techniken sollten angewendet werden, um die Wahrscheinlichkeit dieser Infektionen zu verringern.

² Erfordert sofortige tierärztliche Hilfe. Kann lebensbedrohlich sein.

³ Cloprostenol kann ähnliche Wirkungen wie Prostaglandin F2α in der glatten Muskulatur hervorrufen.

⁴ Kann durch die Einleitung einer Geburt oder eines Abortes verursacht werden. Im Rahmen der Geburtseinleitung kann je nach Behandlungsdatum und Konzeptionsdatum die Inzidenz von Nachgeburtsverhalten erhöht sein.

⁵ Im Falle eines Auftretens werden diese Reaktionen innerhalb von 15 Minuten nach der Injektion beobachtet und verschwinden in der Regel nach einer Stunde.

Ziege (weiblich):

Selten (1 bis 10 Tiere / 10 000 behandelte Tiere):	Infektion der Injektionsstelle ¹
Sehr selten (< 1 Tier / 10 000 behandelte Tiere, einschließlich Einzelfallberichte):	Anaphylaxie ²

¹ Kann auftreten, wenn anaerobe Bakterien in die Injektionsstelle eindringen, insbesondere nach intramuskulärer Injektion, und kann sich generalisieren. Eine aggressive Antibiotikatherapie, die insbesondere Clostridienarten abdeckt, sollte beim ersten Anzeichen einer Infektion angewendet werden. Sorgfältige aseptische Techniken sollten angewendet werden, um die Wahrscheinlichkeit dieser Infektionen zu verringern.

² Erfordert sofortige tierärztliche Hilfe. Kann lebensbedrohlich sein.

Pferd (Stute):

Gelegentlich (1 bis 10 Tiere / 1 000 behandelte Tiere):	Anormaler Östrus ¹
Selten (1 bis 10 Tiere / 10.000 behandelte Tiere):	Infektion der Injektionsstelle ²
Sehr selten (< 1 Tier/10 000 behandelte Tiere, einschließlich Einzelfallberichte):	Anaphylaxie ³ Erhöhte Atemfrequenz ⁴ ; Erhöhte Herzfrequenz ⁴ ; Vermehrtes Schwitzen ^{4,5} Abdominaler Schmerz ⁴ , Kolik ⁶ , Durchfall ^{4,8}

	Koordinationsstörung ⁴ , Muskelzittern ⁵ Hinlegen ⁴ ; Verringerte Körpertemperatur ⁴ Nachgeburtsverhaltung ⁷ , Metritis ⁷ , Dystokie ⁷ , Totgeburt ⁷ Unruhe, häufiger Harnabsatz ^{4,8}
--	--

¹ Hämorrhagische (anovulatorische) Follikel und multiple Ovulationen werden in der Literatur für Pferde beschrieben, die mit Cloprostenol behandelt wurden.

² Kann auftreten, wenn anaerobe Bakterien in die Injektionsstelle eindringen, insbesondere nach intramuskulärer Injektion, und kann sich generalisieren. Eine aggressive Antibiotikatherapie, die insbesondere Clostridienarten abdeckt, sollte beim ersten Anzeichen einer Infektion angewendet werden. Sorgfältige aseptische Techniken sollten angewendet werden, um die Wahrscheinlichkeit dieser Infektionen zu verringern.

³ Erfordert sofortige tierärztliche Hilfe. Kann lebensbedrohlich sein.

⁴ Cloprostenol kann ähnliche Wirkungen wie Prostaglandin F2 α in der glatten Muskulatur hervorrufen.

⁵ Scheint vorübergehend zu sein und verschwindet ohne Behandlung.

⁶ Mild.

⁷ Kann durch einen Trächtigkeitsabbruch verursacht werden, abhängig vom Datum der Behandlung, in Relation zum Konzeptionsdatum, kann die Inzidenz von Nachgeburtsverhalten erhöht sein.

⁸ Im Falle eines Auftretens werden diese Reaktionen innerhalb von 15 Minuten nach der Injektion beobachtet und verschwinden in der Regel nach einer Stunde.

Schwein (Sau und Jungsau):

Selten (1 bis 10 Tiere / 10.000 behandelte Tiere):	Infektion der Injektionsstelle ¹
Sehr selten (< 1 Tier/10 000 behandelte Tiere, einschließlich Einzelfallberichte):	Anaphylaxie ² Erhöhte Atemfrequenz ³ Erhöhte Herzfrequenz ³ Abdominaler Schmerz ³ , Durchfall ^{3,5} Koordinationsstörung ³ Hinlegen ³ Nachgeburtsverhaltung ⁴ , Metritis ⁴ , Dystokie ⁴ , Totgeburt ⁴ Unruhe, häufiger Harnabsatz ^{3,5}

¹ Kann auftreten, wenn anaerobe Bakterien in die Injektionsstelle eindringen, insbesondere nach intramuskulärer Injektion, und kann sich generalisieren. Eine aggressive Antibiotikatherapie, die insbesondere Clostridienarten abdeckt, sollte beim ersten Anzeichen einer Infektion angewendet werden. Sorgfältige aseptische Techniken sollten angewendet werden, um die Wahrscheinlichkeit dieser Infektionen zu verringern.

² Erfordert sofortige tierärztliche Hilfe. Kann lebensbedrohlich sein.

³ Cloprostenol kann ähnliche Wirkungen wie die Prostaglandin F2 α -Aktivität in der glatten Muskulatur hervorrufen.

⁴ Kann durch die Einleitung einer Geburt oder eines Trächtigkeitsabbruchs verursacht werden. Im Rahmen der Geburtseinleitung kann, je nach Behandlungsdatum und Konzeptionsdatum, die Inzidenz von Nachgeburtsverhalten erhöht sein.

⁵ Im Falle eines Auftretens werden diese Wirkungen innerhalb von 15 Minuten nach der Injektion beobachtet und verschwinden in der Regel nach einer Stunde.

DE/AT: Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Falls Sie Nebenwirkungen, insbesondere solche, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, bei Ihrem Tier feststellen, oder falls Sie vermuten, dass das Tierarzneimittel nicht gewirkt hat, teilen Sie dies bitte zuerst Ihrem Tierarzt mit. Sie können Nebenwirkungen auch an den Zulassungsinhaber oder den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers unter Verwendung der Kontaktdaten am Ende dieser Packungsbeilage oder über Ihr nationales Meldesystem melden.

DE: Die Meldungen sind vorzugsweise durch einen Tierarzt an das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) zu senden. Meldebögen und Kontaktdaten des BVL sind auf der Internetseite <https://www.vet-uaw.de/> zu finden oder können per E-Mail (uaw@bvl.bund.de) angefordert werden. Für Tierärzte besteht die Möglichkeit der elektronischen Meldung auf der oben genannten Internetseite.

AT:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5, AT-1200 Wien
E-Mail: basg-v-phv@basg.gv.at.
Website: <https://www.basg.gv.at/>

BE:

adversedrugreactions_vet@fagg-afmps.be

8. Dosierung für jede Tierart, Art und Dauer der Anwendung

Zur intramuskulären Anwendung.

Rind (Kuh und Färse):

Eine Dosis beträgt 500 Mikrogramm Cloprostenol pro Tier, entsprechend 2 ml des Tierarzneimittels.

Östrusinduktion und -synchronisation:

Eine Dosis pro Tier verabreichen. Wenn keine Brunstsymptome beobachtet werden, kann nach 11 Tagen eine zweite Dosis verabreicht werden.

Behandlung von klinischer und subklinischer Endometritis bei Vorliegen eines funktionellen Corpus luteum:

Eine Dosis dieses Tierarzneimittels pro Tier verabreichen. Wiederholen Sie die Behandlung bei Bedarf 10 - 14 Tage später.

Behandlung von ovariellen Luteinzysten:

Eine Einzeldosis pro Tier verabreichen.

Einleitung der Geburt:

Eine Einzeldosis pro Tier frühestens 10 Tage vor dem voraussichtlichen Kalbetermin verabreichen.

Aborteinleitung bis zum 150. Trächtigkeitstag:

Eine Einzeldosis pro Tier zwischen dem 5. und dem 150. Tag der Trächtigkeit verabreichen.

Ziege (weiblich):

Eine Dosis beträgt 100 - 125 Mikrogramm Cloprostenol pro Tier, entsprechend 0,4 bis 0,5 ml des Tierarzneimittels.

Östrusinduktion:

Eine Dosis pro Tier verabreichen.

Östrussynchronisation:

Eine zweite Dosis pro Tier 10 – 12 Tage nach der ersten Dosis verabreichen.

Pferd (Stute):

Ponys und Pferde mit einem Körpergewicht von weniger als 500 kg:

Eine Dosis beträgt 125 - 250 Mikrogramm Cloprostenol pro Tier, entsprechend 0,5 - 1 ml des Tierarzneimittels.

Pferde mit einem Körpergewicht von mehr als 500 kg:

Eine Dosis beträgt 250 - 500 Mikrogramm Cloprostenol/Tier, entsprechend 1-2 ml des Tierarzneimittels pro Tier.

Östrusinduktion und -synchronisation:

Eine Einzeldosis pro Tier verabreichen.

Abbruch der Frühträchtigkeit zwischen dem 5. und 120. Trächtigkeitstag:

Eine Einzeldosis pro Tier frühestens 5 Tage nach der Ovulation verabreichen

Schwein (Sau und Jungsau):

Eine Dosis beträgt 175 Mikrogramm Cloprostenol pro Tier, entsprechend 0,7 ml des Tierarzneimittels.

Geburtseinleitung:

Eine Einzeldosis pro Tier ein oder zwei Tage vor dem voraussichtlichen Geburtstermin verabreichen (s. auch unter „Warnhinweise“ in Abschnitt 3.5).

Tief intramuskulär mit einer Nadel mit mindestens 4 cm Länge verabreichen.

Der Stopfen kann bis zu 10-mal sicher durchstochen werden. Bei der Behandlung von Tiergruppen in einem Durchgang ist eine Entnahmekanüle zu verwenden, die in den Stopfen der Durchstechflasche eingesetzt wurde, um ein übermäßiges Durchstechen des Stopfens zu vermeiden. Die Entnahmekanüle sollte nach der Behandlung entfernt werden.

Andernfalls eine Mehrfachspritze verwenden.

9. Hinweise für die richtige Anwendung

10. Wartezeiten

Rinder:

Essbare Gewebe: 1 Tag.

Milch: Null Stunden.

Ziegen, Pferde:

Essbare Gewebe: 2 Tage.

Milch: 24 Stunden.

Schweine:

Essbare Gewebe: 1 Tag.

11. Besondere Lagerungshinweise

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen/ Anbruch der Primärverpackung: 28 Tage.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Außerhalb der Sicht und Reichweite von Kindern aufbewahren.

Sie dürfen dieses Tierarzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche angegebenen Verfallsdatum nach „Exp.“ nicht mehr anwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

12. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung

DE: Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

AT: Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden.

Nutzen Sie Rücknahmesysteme für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder daraus entstandener Abfälle nach den örtlichen Vorschriften und die für das betreffende Tierarzneimittel geltenden nationalen Sammelsysteme.

DE/AT: Das Tierarzneimittel darf nicht in Gewässer gelangen, da Cloprostenol eine Gefahr für Fische und andere Wasserorganismen darstellen kann.

Diese Maßnahmen dienen dem Umweltschutz.

Fragen Sie Ihren Tierarzt oder Apotheker, wie nicht mehr benötigte Arzneimittel zu entsorgen sind.

13. Einstufung von Tierarzneimitteln

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

14. Zulassungsnummern und Packungsgrößen

Zulassungsnummern:

DE: V7003685.00.00

AT: 841261

BE: BE-V600640

Packungsgrößen:

Faltschachtel mit 10 ml, 20 ml- Durchstechflasche, 10 x 20 ml-, 50 ml- Durchstechflasche oder 100 ml-Durchstechflasche(n).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

15. Datum der letzten Überarbeitung der Packungsbeilage

MM/JJJJ

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktdaten

Zulassungsinhaber:

DE: Ceva Tiergesundheit GmbH

Kanzlerstr. 4

40472 Düsseldorf

Deutschland

AT: Ceva Santé Animale,

8 rue de Logrono

33500 Libourne

Frankreich

BE: Ceva Santé Animale NV,
Metrologielaan 6
1130 Brüssel
Belgien

Für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller:

Vetem S.p.A.
Lungomare Pirandello 8,
92014 Porto Empedocle (AG)
Italien

Örtlicher Vertreter und Kontaktdaten zur Meldung vermuteter Nebenwirkungen:

DE/AT: Ceva Tiergesundheit GmbH
Kanzlerstr. 4
40472 Düsseldorf
Deutschland
Tel: 00 800 35 22 11 51
E-Mail: pharmakovigilanz@ceva.com

17. Weitere Informationen

DE/BE: Verschreibungspflichtig AT: Rezept- und apothekenpflichtig
--