

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Dopaminhydrochlorid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml beachten?
3. Wie ist Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml und wofür wird es angewendet?

Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml ist ein Arzneimittel aus der Gruppe der sog. Katecholamine. Dopamin ist ein Antihypotonikum.

#### Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml wird angewendet bei:

Schockzuständen bzw. drohenden Schockzuständen, z. B. bei:

- Herzversagen, auch infarktbedingt (kardiogener Schock)
- postoperativen Schockzuständen
- schweren Infektionen (infektiös-toxischer Schock)
- Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktischer Schock)
- starkem Blutdruckabfall (schwere Hypotensionen)
- beginnendem bzw. manifestem akuten Nierenversagen

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml beachten?

#### Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Dopamin oder einen der sonstigen Bestandteile
- Geschwulst des Nebennierenmarks (Phäochromozytom)
- bestimmten Formen des grünen Stars (Engwinkelglaukom)
- Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose)
- Vergrößerung der Vorsteherdrüse mit Restharnbildung (Prostataadenom)
- Vorhofflimmern mit schneller Überleitung (Tachyarrhythmien)
- Kammerflimmern
- Hypovolämie (Volumenmangel muss vor Therapie mit Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml ausgeglichen werden)

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml anwenden, wenn Sie an organischen Herz- und Gefäßveränderungen leiden, wie z. B.:

- bestimmten Herzerkrankungen wie koronarer Herzkrankheit und Angina pectoris
- arteriellen Verschlusskrankheiten (z. B. Arteriosklerose, arterielle Embolien, Morbus Raynaud, Kälteschäden wie Erfrierungen, diabetische Mikroangiopathie, Morbus Winiwarter-Buerger)
- Herzrhythmusstörungen

Dopamin sollte nur mit **größter Vorsicht** bei Inhalationsnarkosen mit halogenierten Kohlenwasserstoffen eingesetzt werden.

Bei bewusstlosen Patienten ist wegen evtl. Aspirationsgefahr auf Freihaltung der Atemwege zu achten.

Nicht als Bolus unverdünnt i.v. injizieren!

Eine versehentliche paravenöse Infusion kann zu lokalen Nekrosen führen. Die Infusion sollte deshalb möglichst über einen zentralen Venenkatheter erfolgen. Aus gleichem Grund (Gewebeschädigung) darf Dopamin auch nicht subkutan oder intramuskulär angewendet werden. Eine intraarterielle Gabe ist ebenfalls unbedingt zu vermeiden, da eine gefäßverengende Wirkung mit der Gefahr einer Geweschädigung besteht. Notfalls empfiehlt sich als Gegenmaßnahme die sofortige lokale Infiltration eines gefäßerweiternd wirkenden Arzneimittels in das Extravasat. In Einzelfällen wurde auch zusätzlich Glyceroltrinitrat (= Nitroglycerin)-salbe topisch verabreicht. Zuverlässige Daten aus klinischen Studien über die Art und das Ausmaß der Wirksamkeit dieser Notfallmaßnahme existieren nicht.

## **Kinder**

Bei Kindern liegen noch keine ausreichenden Erfahrungswerte vor, um Anwendungsbeschränkungen endgültig festlegen zu können.

## **Anwendung von Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml zusammen mit anderen Arzneimitteln:**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Ein Zusatz alkalisierender Substanzen darf wegen Inaktivierung von Dopamin nicht erfolgen.

Metoclopramid (ein Arzneimittel zur Beschleunigung der Magen-Darm-Tätigkeit) kann die erwünschte Wirkung von Dopamin beeinträchtigen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Dopamin und Guanethidin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck) wird die sympathomimetische Wirkung von Dopamin verstärkt.

Die gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmstoffen und Arzneimitteln, die wie Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml zur Gruppe der sog. Sympathomimetika gehören, kann zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen (z. B. plötzlicher Bluthochdruck (hypertensive Krise), Kreislaufversagen, Hirnblutung (intrakranielle Blutung) und Herzrhythmusstörungen). MAO-Hemmstoffe verstärken und verlängern die Wirkung von Dopamin. Patienten, die mit MAO-Hemmstoffen behandelt werden, benötigen eine wesentlich geringere Dosis Dopamin (Beginn der Behandlung mit höchstens 1/10 der Normaldosis).

Die gleichzeitige Gabe von Dopamin und harntreibenden Mitteln (Diuretika) kann additive und potenzierende Effekte haben.

Weitere Wechselwirkungen sind bekannt zwischen Dopamin und trizyklischen Antidepressiva, Anästhetika (verstärkte Neigung zu Herzrhythmusstörungen) oder Phenytoin (ein Arzneimittel gegen Krampfanfälle) (Blutdruckabfall, Bradykardie, Herzstillstand).

Die Kombination von Dopamin und Mutterkornalkaloiden kann zu maximaler peripherer Gefäßverengung mit Gangrängefähr führen.

Halogenierte Kohlenwasserstoff-Anästhetika können autonome kardiale Zentren und das Myokard gegen bestimmte intravenös verabreichte Katecholamine sensibilisieren, was möglicherweise die Gefahr von durch Dopamin verursachten Herzrhythmusstörungen erhöht.

Unter Dopamin-Therapie können sich die Serum-Glucose-Spiegel erhöhen.

Bestimmung der Katecholamin-Ausscheidung im Urin kann zu falsch-positiven Werten führen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Da keine ausreichenden Erfahrungen mit einer Anwendung von Dopaminhydrochlorid während der Schwangerschaft beim Menschen vorliegen, darf es nur bei lebensbedrohenden Zuständen angewendet werden.

Es liegen keine Daten zu einem eventuellen Übergang von Dopaminhydrochlorid in die Muttermilch vor. Auf Grund der geringen Plasmahalbwertszeit von Dopaminhydrochlorid erscheint das Stillen nach einer intravenösen Gabe unbedenklich.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

Dieses Arzneimittel wird nur bei Patienten in lebensbedrohlichen Zuständen angewendet.

### **Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml enthält Natrium.**

Eine Durchstechflasche enthält ca. 5,2 mmol (119 mg) Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

## **3. Wie ist Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

### **Dopamin muss individuell dosiert werden!**

Die erforderliche Infusionsgeschwindigkeit richtet sich nach dem Schweregrad des Schocks, dem Ansprechen auf die Therapie und den Nebenwirkungen.

Bei jedem Patienten muss die angestrebte Wirkung von Dopamin auf Hämodynamik oder Nierenfunktion individuell titriert werden. Beim Titrieren des gewünschten systolischen Blutdruckanstiegs kann die optimale Dosierung für ein Ansprechen der Nierenfunktion überschritten werden, daher muss nach der Stabilisierung der Hämodynamik des Patienten die Infusionsgeschwindigkeit ggf. reduziert werden.

Zusätzlich erforderliche Maßnahmen wie ausreichende Volumensubstitution des Kreislaufs und exakte Überwachung der Elektrolytverhältnisse usw. dürfen nicht außer Acht gelassen werden.

Die empfohlene Dosis beträgt

#### Erwachsene:

Erfahrungsgemäß kann bei Patienten, die wahrscheinlich bereits auf eine mäßige Unterstützung der Herz- und Kreislauf Funktion bzw. der Nierendurchblutung ausreichend ansprechen, die Infusion von Dopamin mit einer Dosierung von 2 - 5 µg/kg KG/min begonnen werden.

Bei schwerer erkrankten Patienten sollte mit einer Dosis von 5 µg/kg KG/min begonnen werden und erforderlichenfalls die Dosierung schrittweise allmählich (z. B. alle 15 - 30 min) um 5 - 10 µg/kg KG/min bis auf 20 - 50 µg/kg KG/min erhöht werden.

Die Mehrzahl der Patienten spricht auf Dosierungen bis 20 µg/kg KG/min an. Dosierungen von mehr als 20 µg/kg KG/min können mit einer Abnahme der Nierendurchblutung einhergehen.

Bei fortgeschrittener Kreislaufdekomensation wurde Dopamin mit Infusionsgeschwindigkeiten von über 50 µg/kg KG/min verabreicht.

Sind Dosen über 50 µg/kg KG/min erforderlich, muss die Urinausscheidung unbedingt überwacht werden. Nimmt sie ab, ist die Infusionsgeschwindigkeit zu verringern.

Bestehen Bedenken gegen die Verabreichung größerer Flüssigkeitsmengen, ist die Verwendung höherer Dopamin-Konzentrationen der Erhöhung der Infusionsgeschwindigkeit von Lösungen niedrigerer Konzentration vorzuziehen.

#### **Anwendung bei Kindern:**

Bei Kindern liegen noch keine ausreichenden Erfahrungswerte vor, um die geeignete Dosierung endgültig festlegen zu können.

#### **Art der Anwendung**

Nur zur Infusion in die Vene (intravenöse Infusion).

#### ***Nicht als Bolus unverdünnt i. v. injizieren!***

Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml wurde speziell für die Applikation mit Infusionsspritzenpumpen (unverdünnt) entwickelt, kann aber auch verdünnt zur i. v. Infusion (als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) verwendet werden.

Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml wird nach Verdünnung mit geeigneten Infusionslösungen i.v. verabreicht.

#### ***Empfohlene Infusionslösungen:***

1. 0,9 % Natriumchlorid-Infusionslösung
2. 5 % Glucose-Infusionslösung.

Die Infusionslösung sollte jeweils vor Gebrauch frisch zubereitet werden. Nur klare, nach Zugabe von Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml unverfärbte Infusionslösung verwenden.

Gebrauchsfertige Infusionslösung mit Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml sind während üblicher Infusionsdauer stabil (höchstens 24 Stunden).

#### **Dauer der Anwendung**

Die Infusion von Dopamin sollte intravenös kontinuierlich über einen Zentralvenenkatheter erfolgen. Die Dauer der Infusionsbehandlung richtet sich nach den klinischen Erfordernissen und ist vom Arzt zu bestimmen.

**Wenn Sie eine größere Menge Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml angewendet haben, als Sie sollten**

a) Symptome einer Überdosierung

Die Symptome sind im Allgemeinen durch die sympathomimetischen Effekte von Dopamin bedingt. Mit steigender Dosierung tritt neben der agonistischen Wirkung auf die  $\beta$ -Rezeptoren eine zunehmende Stimulation der alpha-Rezeptoren auf, deren vasokonstriktorische Effekte schließlich überwiegen können.

Symptome einer Überdosierung können sein:

starker Blutdruckanstieg, Tachykardie, tachykarde Herzrhythmusstörungen, Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes mit konsekutiver Lungenstauung bis zum Lungenödem, Angina pectoris-Anfälle (insbesondere bei Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit), unspezifische Thoraxschmerzen, Herzklopfen, Übelkeit, Erbrechen, Kältegefühl in den Extremitäten und Zyanose.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Da die Halbwertszeit von Dopamin relativ kurz ist, sollte die Infusionsrate reduziert oder die Infusion unterbrochen werden, bis sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat. Führen diese Maßnahmen nicht zum Erfolg, so ist die Gabe von Phenolamin (kurzwirksamer alpha-Blocker), Betarezeptorenblockern oder Nitroglycerin zu erwägen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	mehr als 1 Behandler von 10
Häufig:	1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich:	1 bis 10 Behandelte von 1.000
Selten:	1 bis 10 Behandelte von 10.000
Sehr selten:	weniger als 1 Behandler von 10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Häufig:

Herzrhythmusstörungen (überwiegend Extrasystolen.), Sinustachykardien, Herzklopfen, Atemnot, Angina-pectoris Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Unruhegefühl, Fingertremor, Blutdruckabfall und Engstellung der Gefäße (Vasokonstriktion,).

Selten:

supraventrikuläre Tachykardien oder ventrikuläre Tachykardien bis hin zu Kammerflimmern  
Überleitungsstörungen, Verlangsamung der Herzschlagfolge (Bradykardie), verbreiteter QRS-Komplex, erhöhter Blutdruck, Aufrichtung der Körperhaare (Piloarreaktion), Erhöhung der Harnstoffwerte im Blut.

Nicht bekannt:

Mit steigender Dosis nimmt das Risiko eines Anstiegs des linksventrikulären enddiastolischen Druckes zu.

In höherer Dosierung ( $\geq 20 \mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$ ) kann sich die dopaminerge Vasodilatation (Gefäßerweiterung) im Splanchnikusgebiet (Versorgungsgebiet des Nervus splanchnicus im Bauchraum) und renalen Gefäßbett durch Stimulation der alpha-Rezeptoren in eine Vasokonstriktion (Gefäßverengung) umkehren und zu einer Abnahme der Nierendurchblutung führen.

Bereits in niedriger Dosierung können Hautnekrosen (Absterben von Hautgewebe) und Gangrän der Akren auftreten; die Gefahr besteht besonders bei Patienten mit akralen Durchblutungsstörungen und bei Verabreichung höherer Dosierungen ( $\geq 10 \mu\text{g/kg KG/min}$ ).

Patienten mit einer arteriellen Verschlusskrankheit in der Anamnese (z. B. Arteriosklerose, arterielle Embolien, Morbus Raynaud, Kälteschäden wie Erfrierungen, diabetische Mikroangiopathie und Morbus Winiwarter-Buerger) sollten sorgfältig auf jegliche Veränderungen von Hautfarbe oder -temperatur der Extremitäten überwacht werden. Tritt eine Veränderung der Hautfarbe oder -temperatur auf, kann es sich um eine weitere Verschlechterung der Hautdurchblutung handeln.

Wird bei Patienten, die Dopamin erhalten, ein unverhältnismäßiger Anstieg des diastolischen Blutdrucks (d. h. ein merkliches Absinken der Blutdruckamplitude) beobachtet, sollte die Infusionsgeschwindigkeit gesenkt und der Patient sorgfältig auf weitere Anzeichen einer übermäßigen Vasokonstriktorenaktivität überwacht werden, es sei denn, diese Wirkung ist erwünscht.

Nach Operationen im Splanchnikusgebiet oder bei Patienten mit Blutungsneigung im Gastrointestinaltrakt besteht Blutungsgefahr wegen Umverteilung des Blutflusses.

Bei beatmungspflichtigen Patienten wurde eine Zunahme der Hypoxämie (Verminderung des Sauerstoffgehaltes im arteriellen Blut) beobachtet, die auf eine Mehrdurchblutung auch hypoventilierter Alveolargebiete (pulmonale "Shunt"-Bildung) zurückgeführt wurde.

Eine versehentliche paravenöse Infusion kann zu lokalen Nekrosen führen. Die Infusion sollte deshalb möglichst über einen zentralen Venenkatheter erfolgen (siehe auch „3. Wie ist Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml anzuwenden?“).

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Nicht über 25 °C lagern.

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

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und Umkarton nach verw. bis/verwendbar bis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

### **Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung**

Die Dauer der Haltbarkeit nach Verdünnung des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung oder nach Abfüllung in Infusionsspritzenpumpen beträgt höchstens 24 Stunden.

Nur klare, nach Zugabe von Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml unverfärbte Infusionslösung verwenden.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml enthält

- Der Wirkstoff ist: Dopaminhydrochlorid.

1 Durchstechflasche mit 50 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 500,0 mg Dopaminhydrochlorid.

- Die sonstigen Bestandteile sind: Acetylcystein, Natriumedetat 2 H<sub>2</sub>O, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

### Wie Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml aussieht und Inhalt der Packung

Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml ist in farblosen Durchstechflaschen erhältlich. Die Durchstechflaschen sind mit einem Gummistopfen versiegelt.

Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml ist erhältlich in Packungen mit 1 x 50 ml Durchstechflaschen und Klinikpackungen mit 10 x 50 ml Durchstechflaschen.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
D – 61346 Bad Homburg  
Tel.: +49 6172 686 8200  
Fax: +49 6172 686 8239  
E-Mail: Kundenberatung@fresenius-kabi.de

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im Juni 2014.**

---

**Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

#### Dosierung

Tabelle, aus der für verschiedene Dosierungen die Infusionsraten bei unterschiedlichen Ausgangskonzentrationen hervorgehen

- **Dosierung für Dauerinfusion(sgeräte)**

Wird 1 Durchstechflasche Dopamin Fresenius 500 mg/50 ml auf 500 ml Infusionslösung verdünnt, so enthält 1 ml dieser Lösung 500 µg Dopaminhydrochlorid.

Dosierung	50 kg KG	70 kg KG	90 kg KG
2 µg/kg KG/min	12 ml/h (4 Tr./min)	16,8 ml/h (5,5 Tr./min)	21,6 ml/h (7,5 Tr./min)
5 µg/kg KG/min	30 ml/h (10 Tr./min)	42 ml/h (14 Tr./min)	54 ml/h (18 Tr./min)
10 µg/kg KG/min	60 ml/h (20 Tr./min)	84 ml/h (28 Tr./min)	108 ml/h (36 Tr./min)
20 µg/kg KG/min	120 ml/h (40 Tr./min)	168 ml/h (56 Tr./min)	216 ml/h (72 Tr./min)
50 µg/kg KG/min	300 ml/h	420 ml/h	540 ml/h

**Hinweise zur Anwendung**

Soweit angezeigt, sollte vor Verabreichung von Dopamin eine Hypovolämie durch Volumensubstitution ausgeglichen werden.

Während der Anwendung von Dopamin sollten Herzfrequenz, -rhythmus, Blutdruck, Urinfluss, Haut- und Extremitätendurchblutung sowie die Infusionsgeschwindigkeit engmaschig überwacht werden. Es sollten, wenn möglich, Herzminutenvolumen, zentraler Venendruck (ZVD) und pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (PCP) im Verlauf kontrolliert werden.

Während einer längeren parenteralen Behandlung sowie in allen Fällen, in denen es auf Grund des Zustands des Patienten indiziert ist, sind neben klinischen Untersuchungen eine Volumenbilanzierung und in regelmäßigen Abständen Laboruntersuchungen erforderlich, um Elektrolytveränderungen und/oder Störungen des Säure-Basen-Haushaltes zu erfassen.