

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**HALOPERIDOL SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg/mL**

**COMPOSICIÓN:**

Cada ampolla de 1 mL contiene:

Haloperidol.....5,0 mg

Excipientes : (Insertar listado cualitativo de excipientes, de la última fórmula autorizada para este registro sanitario)

~~Metilparabeno, propilparabeno, ácido láctico, agua para inyectables~~

**FORMA FARMACÉUTICA:**

Solución Inyectable

**VIA DE ADMINISTRACIÓN**

Intravenoso lento -Intramuscular

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA:**

Los efectos farmacológicos del Haloperidol son similares a los efectos de las fenotiazinas derivadas de piperazina. El mecanismo complejo del efecto terapéutico no está claramente establecido. Produce un bloqueo selectivo sobre el SNC, por bloqueo competitivo de los receptores dopaminérgicos postsinápticos ( $D_2$ ), en el sistema dopaminérgico mesolímbico, y un aumento del recambio de dopaminas de nivel cerebral para producir la acción tranquilizante. Con terapia subcrónica, el bloqueo de despolarización o el índice que enciende la disminución de la neurona de la dopamina (liberación disminuida) junto con resultados postsinápticos  $D_2$  del bloqueo en la acción antipsicótica.

El decanoato, que es la forma de acción prolongada, actúa como pro-fármaco, liberando en forma lenta y estable el haloperidol del vehículo. El bloqueo de los receptores de la dopamina en el camino nigrostriatal produce reacciones motoras extrapiramidales; el bloqueo de los receptores de la dopamina en el sistema tubero infundibular, disminuye la liberación de la hormona de crecimiento y aumenta la liberación de la prolactina por la hipófisis. También existe cierto bloqueo de los receptores alfaadrenérgicos del sistema autónomo.

**INDICACIONES Y USOS:**Adultos:

- Haloperidol está indicado para uso en el tratamiento de la esquizofrenia: Tratamiento de síntomas y prevención de recaídas.
- Otras psicosis; especialmente paranoia
- Manía e hipomanía
- Problemas mentales o de comportamiento tales como agresión, hiperactividad y automutilación en los retrasados mentales y en pacientes con daño cerebral orgánico.
- Como un complemento a la gestión a corto plazo de la agitación psicomotriz moderada a severa, excitación, comportamiento violento o peligrosamente impulsivo
- Náuseas y vómitos.

**INTERACCIONES:**

El uso concomitante de Haloperidol con otras drogas que prolonguen el intervalo QT puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo torsades de pointes. Es por esto que el uso concomitante de estos productos no es recomendado (ver contraindicaciones).

Los ejemplos incluyen ciertos antiarrítmicos, como los de la categoría 1A (como quinidina, disopiramida y procainamida) y clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol y dofetilida), ciertos antimicrobianos (esparfloxacin,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**HALOPERIDOL SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg/mL**

moxifloxacino, eritromicina IV), antidepresivos tricíclicos (como amitriptilina), ciertos antidepresivos tetracíclicos (tales como maprotilina), otros neurolépticos (por ejemplo, fenotiazinas, pimozida y sertindol), ciertos antihistamínicos (por ejemplo, terfenadina), cisaprida, bretilio y los antimaláricos determinados como la quinina y la mefloquina. Esta lista no es exhaustiva.

El uso concomitante de drogas que causan un desequilibrio electrolítico puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares y no se recomiendan (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Diuréticos, en particular los que causan hipopotasemia se deben evitar, pero si es necesario, los diuréticos ahorradores de potasio son preferibles.

Haloperidol es metabolizada por varias rutas, incluyendo glucuronidación y el sistema enzimático del citocromo P450 (particularmente CYP 3A4 or CYP 2D6). La inhibición de estas rutas de metabolismo por otra droga o una disminución en la actividad de la enzima CYP 2D6 puede producir un aumento en la concentración de haloperidol y un aumento en el riesgo de eventos adversos, incluyendo la prolongación del intervalo QT. En estudios farmacocinéticos, se ha informado un leve a moderado aumento de las concentraciones de haloperidol cuando el éste fue administrado concomitantemente con drogas caracterizadas como sustratos o inhibidores de la CYP 3A4 o isoenzimas CYP 2D6, tales como, itraconazol, buspirona, venlafaxina, alprazolam, fluvoxamine, quinidina, fluoxetina, sertralina, clorpromazina y prometazina. Una disminución de la actividad de la enzima CYP2D6 puede producir una disminución en la concentración de Haloperidol. Aumentos en QTc y en síntomas extrapiramidales han sido observados cuando Haloperidol es administrado con una combinación de inhibidores de metabolismo Ketoconazol (400 mg/día) y paroxetina (20 mg/día). Esto hace necesario reducir la dosis de Haloperidol.

Efecto de otras drogas en Haloperidol: Cuando un tratamiento prolongado con drogas inductoras de enzimas tales como carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, es adicionado a la terapia de Haloperidol, resulta una reducción significativa en los niveles plasmáticos de Haloperidol. Por lo tanto, durante el tratamiento combinado, la dosis de Haloperidol debe ajustarse, cuando sea necesario. Después de dejar de esas drogas, puede ser necesario reducir la dosis de Haloperidol.

Valproato de sodio, una conocida droga inhibidora de la glucuronidación, no afecta las concentraciones plasmáticas de Haloperidol.

Efecto de Haloperidol en otras drogas:

Al igual que todos los neurolépticos, Haloperidol puede aumentar la depresión del sistema nervioso central producida por otras drogas depresoras del SNC, incluyendo alcohol, hipnóticos, sedantes y analgésicos fuertes. Un efecto mayor del SNC, cuando se combina con metildopa, también ha sido reportado. Haloperidol puede antagonizar la acción de la adrenalina y otros agentes simpaticomiméticos y revertir los efectos de bajar la presión sanguínea de los bloqueantes adrenérgicos como la guanetidina.

Haloperidol puede alterar los efectos antiparkinsonianos de la levodopa.

Haloperidol es un inhibidor de CYP 2D6. Haloperidol inhibe el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos, produciendo un aumento en los niveles plasmáticos de estas drogas.

Otras formas de interacción: En raros casos, un síndrome similar a encefalopatía se ha informado en combinación con litio y el haloperidol. Sigue siendo controvertido si estos casos representan una entidad clínica distinta o si son casos de SNM y / o toxicidad de litio. Los signos del síndrome similar a la encefalopatía incluyen confusión, desorientación, dolor de cabeza, trastornos del equilibrio y mareo. Un informe que mostró asintomática alteraciones del EEG en la combinación ha sugerido que la monitorización del EEG puede ser aconsejable. Cuando el litio y el tratamiento con haloperidol se utilizan de forma concomitante, el haloperidol debe administrarse en la

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**HALOPERIDOL SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg/mL**

dosis mínima efectiva y los niveles de litio deben ser monitoreados y mantenerse por debajo de 1 mmol / l. Si los síntomas del síndrome encefalopatía ocurre, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

El antagonismo de los efectos del anticoagulante fenindiona ha sido reportado. La dosis de anticonvulsivos pueden necesitar ser aumentado para tener en cuenta el umbral convulsivo reducido.

**CONTRAINDICACIONES:**

- Hipersensibilidad al haloperidol o a alguno de los excipientes.
- Estado comatoso.
- Depresión del SNC producida por el alcohol u otros medicamentos depresores.
- Enfermedad de Parkinson.
- Lesión de los ganglios basales.

Estado comatoso, depresión del SNC, mal de Parkinson, conocida hipersensibilidad al haloperidol, lesiones en los ganglios basales.

Al igual que otros neurolépticos, haloperidol tiene el potencial para causar la prolongación del intervalo QT. Por lo tanto, el uso de Haloperidol es contraindicado en pacientes con desordenes cardíacos clínicamente significativos, por ejemplo, infarto agudo de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca descompensada, arritmias tratadas con la clase IA y III de medicamentos antiarrítmicos, prolongación del intervalo QTc, antecedentes de arritmia ventricular o de torsades de pointes clínicamente significativo bradicardia, segundo o tercer grado de bloqueo de corazón e hipokalemia no corregida. El haloperidol no debe utilizarse de forma concomitante con otros fármacos prolongan el intervalo QT (ver Interacciones)

**Excepto en circunstancias especiales, este medicamento no debe usarse cuando existan los siguientes problemas médicos:**

Depresión del Sistema Nervioso Central, severa, inducida por fármacos y tóxica (puede potenciarse).

**PRECAUCIONES:**

**Carcinogenicidad/Tumorgenicidad:** El haloperidol eleva las concentraciones de prolactina, que persiste durante la administración crónica. Experimentos en cultivos de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama humanos son dependiente de prolactina in Vitro, un factor potencialmente importante en caso que se tenga prevista la prescripción de este fármaco en un paciente con un cáncer de mama previamente detectado. Aunque se han descrito alteraciones tales como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia, se desconoce la importancia clínica del aumento de las concentraciones séricas de prolactina para la mayoría de los pacientes. En roedores se ha observado un aumento de neoplasmas de mama después de la administración crónica de antipsicóticas. Sin embargo, ni los estudios clínicos ni los epidemiológicos realizados hasta la fecha han demostrado que exista asociación entre la administración crónica del haloperidol y la tumorigénesis mamaria; los indicios existentes se consideran demasiado escasos para ser concluyentes hasta ahora.

**Reproducción/Embarazo/Fertilidad**

Estudios de reproducción animal han demostrado que la tasa de fertilidad disminuye con dosis de 2 a 20 veces la dosis máxima habitual de haloperidol en humanos.

La seguridad del Haloperidol en el embarazo no ha sido establecida. Hay cierta evidencia de efectos nocivos en algunos estudios en animales pero no en todos. Ha habido una serie de informes de defectos de nacimiento después de la exposición fetal al haloperidol para el que un papel causal de haloperidol no puede excluirse.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**HALOPERIDOL SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg/mL**

Síntomas extrapiramidales reversibles se han observado en los recién nacidos expuestos al haloperidol en el útero durante el último trimestre del embarazo. ~~Haloperidol~~

**Haloperidol debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio esperado supere el riesgo y la dosis administrada y la duración del tratamiento debe ser lo más bajo y lo más breve posible.**

Haloperidol es excretado en la leche materna. Ha habido casos aislados de síntomas extrapiramidales en niños alimentados con leche materna. Si se considera esencial el uso de Haloperidol se deberán evaluar los beneficios de la lactancia frente a los posibles riesgos. Si el uso de Haloperidol es esencial, los beneficios de la lactancia materna debe ser equilibrado contra sus riesgos potenciales.

**Efectos en la habilidad de manejar y usar maquinaria**

Un cierto grado de sedación o deterioro del estado de alerta puede ocurrir, especialmente con dosis más altas y al inicio del tratamiento, y puede ser potenciada por el alcohol o depresores del SNC. Los pacientes deben ser advertidos de no realizar actividades que requieran estar alerta, como conducir o manejar maquinaria durante el tratamiento, hasta que su susceptibilidad es conocida.

**Pediatría:** No se recomienda el haloperidol en niños menores de 3 años de edad. Los niños son muy sensibles a los efectos secundarios extrapiramidales del haloperidol, especialmente a las distonías.

**Geriatría:** Los pacientes geriátricos tienden a tener mayores concentraciones plasmáticas de haloperidol debido a los cambios en la distribución producidos por la disminución de la masa corporal muscular, del agua corporal total y de la albúmina, y a menudo por un aumento de la composición de la totalidad de la grasa del organismo. Estos pacientes suelen necesitar una dosis inicial menor y un ajuste más gradual de esta. Los pacientes geriátricos son más propensos a sufrir hipotensión ortostática y son más sensibles a los efectos anticolinérgicos y sedantes del haloperidol. Los ancianos también son más propensos a padecer efectos secundarios extrapiramidales, tales como diskinesia tardía y parkinsonismo. Los síntomas de disinesia tardía son persistentes, difíciles de controlar, y en algunos pacientes, parecen irreversibles.

**INCOMPATIBILIDADES:**

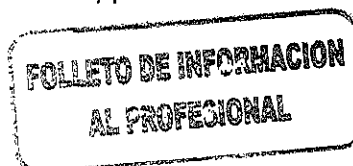
La fenitoína y la heparina pueden precipitar el inyectable de haloperidol.

**REACCIONES ADVERSAS:**

**Las que indican necesidad de atención médica.**

**Incidencia mas frecuente:** acatisia ( inquietud o imposibilidad de permanecer sentado); efectos extrapiramidales distonicos (espasmo muscular de la cara, nuca y espalda; tic o movimientos bruscos; , movimientos de torsión de cuerpo; fijación de ojos; debilidad de brazos y piernas); efectos extrapiramidales parkinsonianos: dificultad para hablar o tragar, pérdida del control del equilibrio, rigidez en la cara, marcha arrastrando los pies, rigidez de brazos y piernas, temblor y agitación de dedos y manos.

**Incidencia menos frecuente:** reacción alérgica (rojo y aumentado o acne como erupción de la piel); efectos anticolinérgicos (dificultad en orinar, alucinaciones); efectos en el SNC (alucinaciones); sensación de sed, cansancio o debilidad inusual; hipotensión ortostática, mareos, sensación de mareo o desmayo; disquinesia persistente tardía (hacer sonar los labios o arrugar los labios, inflado de mejillas, movimientos rápidos de lengua, movimientos incontrolados de masticación, movimientos involuntarios de brazos y piernas.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**HALOPERIDOL SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg/mL**

**Incidencia rara:** agranulocitosis, insolación, ictericia obstructiva, síndrome neuroléptico maligno, distonía tardía.

Las que indican necesidad de atención médica, solamente si continúan o si causan demasiada molestia.

**Incidencia más frecuente:** visión borrosa, cambios en el periodo menstrual, constipación, sequedad de boca, hinchazón o dolor de pecho en mujeres, secreción inusual de leche, aumento de peso.

**Incidencia menos frecuente:** capacidad sexual disminuida, somnolencia, aumento de la sensibilidad de la piel al sol, náusea o vómitos.

Las que indican necesidad de atención médica, si ocurren después que se descontinúe la medicación: Retiro inesperado de la disquinesia (temblor de dedos y manos; movimientos incontrolados, movimientos repetitivos de la boca, lengua y mandíbula) frecuentemente en mujeres y pacientes mayores con daño de cerebro.

**ADVERTENCIAS:**

Mantener fuera del alcance de los niños. Puede causar dependencia.

La administración de haloperidol en forma parenteral, especialmente por vía intravenosa y/o en altas dosis, puede provocar un alargamiento del intervalo QT del electrocardiograma o torsades de pointes, incluso se han reportado casos de muerte súbita, aún en situaciones de ausencia de factores predisponentes. Se deberá administrar con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares, historia familiar de muerte súbita y/o prolongación del intervalo QT, bradicardia, hemorragia subaracnoidea y abuso de alcohol. Los disturbios en el balance de electrolitos, tales como hipocalcemia e hipomagnesemia incrementan el riesgo de arritmias y deberán ser corregidos antes del tratamiento con haloperidol. Se recomienda realizar en todos los pacientes un electrocardiograma antes de comenzar el tratamiento con haloperidol

**DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN:**

Vía de administración: Solo Intramuscular – Intravenosa lento

Las dosis que se sugieren a continuación son solo promedios y siempre se debe tratar de ajustar la dosis a la respuesta del paciente. Esto generalmente implica un aumento de la dosis durante la fase aguda y una reducción gradual durante la fase de mantenimiento, al objeto de determinar la mínima dosis eficaz. Solo se deberán administrar altas dosis en pacientes que no respondan adecuadamente a dosis bajas.

Uso en adultos

Como neuroléptico:

**Fase aguda:** episodios agudos de esquizofrenia, delirium tremens, paranoia, confusión y síndrome de Korsakoff. Se administrarán 5-10 mg por vía intramuscular, esta dosis se repetirá cada hora hasta conseguir un control adecuado de los síntomas, hasta un máximo de 60 mg/día. Cuando se administre por vía oral se necesitará prácticamente el doble de la dosis antes mencionada.

**Fase crónica:** esquizofrenia, alcoholismo, trastornos de la personalidad. Se emplearán dosis de 1-3 mg tres veces al día por vía oral, que podrán aumentarse hasta 10-20 mg tres veces al día, en función de la respuesta.

En la agitación psicomotriz:

**Fase aguda:** manía, demencia, alcoholismo, trastornos de la personalidad, trastornos de la conducta y el carácter, hipo persistente, movimientos coreicos, tics, tartamudeo. Se emplearán dosis de 5-10 mg por vía intramuscular.

**Fase crónica:** Se emplearán dosis de 0,5-1 mg tres veces al día por vía oral, que podrán aumentarse hasta 2-3 mg tres veces al día en caso de que no se obtenga respuesta.

En el síndrome de Gilles de la Tourette la dosis de mantenimiento puede alcanzar los 10 mg diarios o más.

Como antiemético:

Vómito inducido de origen central: Se empleará una dosis de 5 mg por vía intramuscular.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**HALOPERIDOL SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg/mL**

Profilaxis del vómito postoperatorio: Se administrarán 2,5-5 mg por vía intramuscular al final de la intervención quirúrgica.

Uso en ancianos

Se deberá iniciar el tratamiento empleando la mitad de la dosis indicada para adultos, y en caso necesario, se ajustará de acuerdo con los resultados obtenidos.

Uso en niños

Se empleará una dosis de 0,1 mg/ 3 kg de peso corporal tres veces al día, que deberá ser ajustada en caso necesario.

En caso de fracaso terapéutico, no prolongar el tratamiento más de un mes.

**Prescripción límite usual para adultos:** Intramuscular: 100 mg diarios.

**Nota:** Para el control rápido de la Psicosis aguda o delirio, el Haloperidol también se ha administrado por vía intravenosa en dosis de 0.5 a 50 mg, en dosis de 5 mg por minuto, la dosis puede ser repetida en intervalos de 30 minutos si fuera necesario. Alternativamente, la dosis de Haloperidol puede ser diluido en 30 a 50 mL en líquidos intravenosos compatibles y administrado sobre 30 minutos.

**TRATAMIENTO DE SOBREDOSIS:**

Síntomas: en general, las manifestaciones de sobredosis de Haloperidol son una extensión de las acciones farmacológicas, el más prominente de los cuales serían graves síntomas extrapiramidales, hipotensión y la indiferencia psíquica con una transición hacia el sueño. El riesgo de arritmias ventriculares asociadas con prolongación del QT deben ser consideradas. El paciente puede parecer comatoso, con depresión respiratoria e hipotensión la cual puede ser severa suficiente para producir un estado similar al shock. Paradójicamente se puede producir hipertensión más bien que hipotensión. También pueden ocurrir convulsiones.

Tratamiento: No hay un antídoto específico para Haloperidol. Una vía aérea debe establecerse y mantenerse con ventilación mecánica asistida, si fuera necesario. En vista de los informes aislados de arritmias, monitoreo de ECG es altamente recomendado. La hipotensión y el colapso circulatorio deben ser tratados por la expansión del volumen plasmático y otras medidas adecuadas. La adrenalina no debe utilizarse. El paciente debe ser monitoreado cuidadosamente durante 24 horas o más, la temperatura corporal y la ingesta adecuada de líquidos debe mantenerse.

En caso de síntomas extrapiramidales severos, debe administrarse una apropiada medicación anti-Parkinson.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antipsicóticos. Derivados de butirofenona.

Haloperidol es un neuroléptico perteneciente a la familia de las butirofenonas. Es un potente antagonista de los receptores dopaminérgicos cerebrales, y por consiguiente, está clasificado entre los neurolépticos de gran potencia. Haloperidol no posee actividad antihistamínica ni anticolinérgica.

Como consecuencia directa del bloqueo dopaminérgico a nivel central, haloperidol tiene un efecto potente sobre los trastornos delirantes y las alucinaciones (probablemente debido a la acción sobre la neurotransmisión dopaminérgica en los sistemas límbico y mesocortical) y una actividad sobre los ganglios basales (haz nigroestriado). Produce también una potente sedación psicomotriz, que le hace apropiado para el tratamiento de la manía y otros estados de agitación. La actividad sobre los ganglios basales probablemente sea la causa de los efectos motores extrapiramidales (disonía, acatisia y parkinsonismo).

Los efectos dopaminérgicos a nivel periférico explican la actividad frente a las náuseas y los vómitos (vía zona gatillo quimiorreceptora), la relajación de los esfínteres gastrointestinales y el aumento de la liberación de prolactina (por medio de la inhibición de la actividad del factor inhibidor de prolactina a nivel de la adenohipófisis).

**Propiedades farmacocinéticas**

**Absorción**

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**HALOPERIDOL SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg/mL**

La biodisponibilidad, tras la administración oral, es del 60-70%. Las concentraciones plasmáticas máximas de haloperidol se alcanzan entre las 2 y las 6 horas tras la administración oral y alrededor de 20 minutos después de la administración intramuscular.

*Distribución*

La unión a proteínas plasmáticas es del 92%. El volumen de distribución en el estado estacionario es grande ( $7,9 \pm 2,5$  L/kg). Haloperidol atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.

*Metabolismo*

Haloperidol se metaboliza a través de varias rutas metabólicas incluyendo el sistema enzimático citocromo P450 (particularmente CYP 3 A4 o CYP 2D6) y glucuronidación.

*Eliminación*

La semivida plasmática media (eliminación terminal) es de 24 horas (variando entre 12 y 38 horas) tras la administración oral y de 21 horas (variando entre 13 y 36 horas) tras la administración intramuscular. La excreción se produce a través de las heces (60%) y la orina (40%). Alrededor del 1% de la dosis ingerida se excreta de forma inalterada a través de la orina.

*Concentraciones terapéuticas*

Se ha sugerido que para obtener respuesta terapéutica se requieren concentraciones plasmáticas de haloperidol de 4 µg/L a 20-25 µg/L (como límite máximo)

**Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad, genotoxicidad y carcinogenicidad. En roedores, la administración de haloperidol mostró un descenso de la fertilidad, teratogenicidad limitada, así como efectos embriotóxicos.

En varios estudios *in vivo* publicados, se encontró que haloperidol era capaz de bloquear el canal HERG cardiaco. En un número de estudios *in vivo*, la administración intravenosa de haloperidol en algunos modelos animales produjo un aumento significativo del QTc, a dosis de aproximadamente 0,3 mg/kg IV, obteniéndose unas concentraciones plasmáticas máximas 3 a 7 veces las concentraciones plasmáticas eficaces en humanos de 4 a 20 ng/ml. Estas dosis intravenosas capaces de prolongar el QTc no causaron arritmias. En algunos estudios la administración de dosis intravenosas mayores, de 1 a 5 mg/kg de haloperidol, produjeron una prolongación del QTc y/o arritmias ventriculares, con valores de concentraciones plasmáticas máximas de 19 a 68 veces las concentraciones plasmáticas eficaces en humanos.

**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:**

Mantener en lugar fresco y seco.

**PRESENTACIÓN:** (Insertar contenido, presentación y descripción, autorizado en este registro sanitario actualizado) ~~Caja con 100 ampollas~~

**Fabricado Por Laboratorio Biosano S.A.**

**Aeropuerto 9941 Cerrillos**

**Santiago – Chile**

**www.biosano.cl**

