



16. januar 2024

PRODUKTRESUMÉ

for

Petrem Vet., væske til inhalationsdamp

0. D.SP.NR.

32620

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Petrem Vet

Lægemedelform: Væske til inhalationsdamp

Styrke(r): 100 %

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Aktivt stof:

Hver flaske indeholder 250 ml sevofluran (100 %).

Klar, farveløs, flygtig væske

3. KLINISKE OPLYSNINGER

3.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Hunde og katte.

3.2 Terapeutiske indikationer for hver dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Induktion og vedligeholdelse af anæstesi.

3.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes til dyr med kendt overfølsomhed over for sevofluran eller andre halogenerede anæstesimidler.

Bør ikke anvendes til dyr med kendt eller mistænkt genetisk tilbøjelighed til malign hypertermi.

3.4 Særlige advarsler

Ingen.

3.5 Særlige forholdsregler vedrørende brugen

Særlige forholdsregler vedrørende sikker brug hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Halogenerede flygtige anæstetika kan reagere med tørre kuldioxid (CO₂)-absorberende stoffer og danne kulmonoxid (CO), som kan resultere i øgede koncentration af carboxyhæmoglobin hos nogle hunde. For at reducere denne reaktion i anæstesisystemer med genånding, bør Petrem Vet. ikke passere gennem natronkalk eller bariumhydroxid, som har fået lov til at tørre ud.

Den eksoterme reaktion, som forekommer mellem inhalationsanæstetika (herunder sevofluran) og CO₂-absorberende stoffer forøges, når det CO₂-absorberende stof bliver udtørret som f.eks. efter en længere periode med gennemstrømning af tør gas gennem CO₂-absorberne. Sjældne tilfælde med usædvanligt stor varmeproduktion, røg og/eller ild i anæstesiapparatet er blevet rapporteret ved brug af udtørret CO₂-absorberende stof og sevofluran. En usædvanlig formindskelse af den forventede anæstesidybde sammenlignet med indstillingen af fordamperen kan være udtryk for usædvanligt stor opvarmning af CO₂-absorbereren.

Hvis der er mistanke om, at det CO₂-absorberende stof kan være udtørret, bør det udskiftes. Farveindikatoren i de fleste CO₂-absorberende stoffer skifter ikke nødvendigvis som et resultat af udtørring. Mangel på betydende farveændring bør derfor ikke tages som en forsikring om en tilstrækkelig fugtighedsgrad. CO₂-absorberende stoffer bør udskiftes rutinemæssigt uden hensyn til farveindikatorens tilstand.

1,1,3,3,3-pentafluoro-2-(fluoromethoxy)propene (C₄H₂F₆O), også kendt som Compound A, produceres, når sevofluran reagerer med natronkalk eller bariumhydroxid. Reaktionen med bariumhydroxid resulterer i en større produktion af Compound A end reaktionen med natronkalk. Koncentrationen i et cirkelsystem med absorber stiger med stigende koncentrationer af sevofluran og med faldende friskgas flow. Det er vist, at nedbrydningen af sevofluran i natronkalk øges med temperaturen. Da reaktionen mellem kuldioxid og absorberende stoffer er eksotermisk, vil denne temperaturstigning være bestemt af den absorberede mængde CO₂, hvilket igen vil afhænge af friskgas flow i anæstesi-cirkelsystemet, hundens metaboliske status og ventilation. Selvom Compound A hos rotter er nyretoksisk afhængigt af dosis, er mekanismen ved denne nyretoksicitet ukendt. Langvarig sevofluran anæstesi med lavt flow bør undgås på grund af risikoen for akkumulering af Compound A.

Under anæstesivedligeholdelse vil øgning af sevofluran koncentrationen bevirke et dosisafhængigt blodtryksfald. På grund af sevoflurans lave opløselighed i blod, kan disse hæmodynamiske forandringer indtræffe hurtigere end med andre flygtige anæstetika. Det arterielle blodtryk bør kontrolleres med hyppige intervaller under sevofluran anæstesi. Udstyr til kunstig ventilation, ilttilførsel og kredsløbsgenopretning bør være umiddelbart tilgængeligt. Meget kraftige blodtryksfald eller respirationsdepression kan have forbindelse med anæstesidybden og kan korrigeres ved at mindske den inspirerede koncentration af sevofluran. Sevoflurans lave opløselighed fremmer også en hurtig elimination gennem lungerne. Visse NSAID-præparaters nefrotoksiske potentiale kan forstærkes i forbindelse med hypotensive episoder, når de anvendes i den perioperative periode under sevofluran anæstesi. For at opretholde den renale gennemblødning bør langvarige hypotensions-

episoder (middel arteriestryk under 60 mm Hg) undgås hos hunde og katte under sevofluran anæstesi.

Ligesom andre flygtige stoffer, kan sevofluran forårsage hypotension hos hypovolæmiske dyr, såsom dyr, der kræver operation for at udbedre traumatiske skader, og der skal gives lavere doser i kombination med passende analgetika.

Sevofluran kan udløse episoder med malign hypertermi hos modtagelige hunde og katte. Hvis der udvikles malign hypertermi, skal tilførslen af anæstesimiddel straks afbrydes og der skal gives 100 % ilt gennem nye anæstesislanger og ventilationspose. Adækvat behandling bør straks iværksættes.

Hunde og katte, der er i særlig risiko eller som er svækkede

Det kan være nødvendigt at justere doseringen af sevofluran til gamle og svækkede dyr. Det kan være nødvendigt at reducere dosis, der kræves til vedligeholdelse af anæstesi, med ca. 0,5 % hos gamle hunde (dvs. 2,8 % til 3,1 % hos præmedicinerede gamle hunde og 3,2 til 3,3 % hos ikke præmedicinerede gamle hunde). Der findes ingen oplysninger vedrørende justering af vedligeholdelsesdosis hos katte. Justering er derfor overladt til dyrlægens skøn. Den begrænsede kliniske erfaring med at give sevofluran til dyr med nyre-, lever- og kardiovaskulær insufficiens tyder på, at sevofluran med sikkerhed kan bruges ved disse tilstande. Det anbefales dog, at sådanne dyr overvåges nøje under sevofluran anæstesi.

Sevofluran kan forårsage en lille stigning i det intrakranielle tryk (ICP) under normokapniske omstændigheder hos hunde. Hos hunde med kranietraumer eller andre tilstande, der bringer dem i risiko ved et forhøjet ICP, anbefales, at der for at forebygge ændringer i ICP etableres hypokapni ved hjælp af kontrolleret hyperventilation.

Der findes begrænsede data til underbygning af sevoflurans sikkerhed hos dyr under 12 uger. Derfor må produktet kun anvendes i henhold til den ansvarlige dyrlæges risiko-/udbyttevurdering hos disse dyr.

Særlige forholdsregler for personer, der administrerer veterinærlægemidlet til dyr

For at mindske udsættelsen for sevoflurandampe, anbefales følgende:

- Anvend, når det er muligt, en endotrakeal tube med cuff til indgift af Petrem Vet. ved vedligeholdelse af anæstesi.
- Undgå at anvende maskeprocedurer til langvarig induktion og vedligeholdelse af generel anæstesi.
- Man skal sikre, at operationsstuerne og dyrenes opvågningsområder er forsynet med tilstrækkelig ventilation eller udsugningssystemer for at forhindre ophobning af anæstesigas.
- Alt udsugningsudstyr skal vedligeholdes på en hensigtsmæssig måde.
- Gravide og ammende kvinder må ikke have nogen kontakt med produktet og skal undgå operationsstuer og dyrenes opvågningsområder.
- Der skal udvises forsigtighed ved påfyldning af Petrem Vet., med umiddelbar fjernelse af spild.
- Indånd ikke dampen direkte.
- Undgå kontakt via munden.
- Halogenerede anæstesimidler kan medføre leverskade. Dette er en idiosynkratisk reaktion, der efter gentagen udsættelse for stofferne ses meget sjældent.

Direkte kontakt med øjnene kan resultere i mild irritation. I tilfælde af kontakt med øjnene skal øjnene skylles med rigeligt vand i 15 minutter. Der bør søges lægehjælp, hvis irritationen varer ved.

I tilfælde af utilsigtet kontakt med huden vaskes det afficerede område med rigelige mængder vand.

Symptomer på overeksponering for sevoflurandamp hos mennesket (inhalation) omfatter respirationsdepression, hypotension, bradykardi, skælven, kvalme og hovedpine. Hvis disse symptomer forekommer, skal personen fjernes fra eksponeringskilden og der skal søges lægehjælp.

Til lægen:

Oprethold frie luftveje og giv symptomatisk og understøttende behandling.

Særlige forholdsregler vedrørende beskyttelse af miljøet

Ud fra et miljømæssigt synspunkt anses det for god praksis at anvende trækulsfiltre sammen med udsugningsudstyr.

Andre forholdsregler

-

3.6 Bivirkninger

Hunde og katte

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):	Hypotension [nedsat blodtryk], takypnø [øget vejrtrækningsfrekvens], muskelspasme, ekscitation [øget aktivitet], apnø [vejrtrækningsstop], muskelfascikulationer [ufrivillige sammentrækninger og afslapning af muskler] og opkastning
Almindelig (1 til 10 dyr ud af 100 behandlede dyr):	Respirationsdepression* ¹ Bradykardi#
Meget sjælden (< 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder enkeltstående indberetninger):	Padling [kramper], tilløb til opkastning, savlen [øget spytproduktion], cyanose [blåfarvning af huden], præmature ventrikulære sammentrækninger [unormal hjerterytme] og svær kardiopulmonal depression [nedsat hjerte- og lungefunktion]
Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Malign hypertermi ² Forbigående stigninger i aspartat aminotransferase (AST), alanin aminotransferase (ALT), laktat dehydrogenase (LDH), bilirubin og leukocytal* Hypotension [nedsat blodtryk] ³

* Dosisrelateret.

Det kan reverseres ved administration af antikolinergika.

*¹ Dosisafhængig respirationsdepression er almindelig under anvendelse af sevofluran. Respirationen bør derfor overvåges tæt under sevofluran anæstesi og den inspirerede sevofluran koncentration justeres i overensstemmelse hermed.

² Muligheden for at sevofluran kan udløse episoder med malign hypertermi hos modtagelige hunde og katte kan ikke udelukkes.

³ Hypotension [nedsat blodtryk] under sevofluran anæstesi kan medføre nedsat renal gennemblødning.

Indberetning af bivirkninger er vigtigt, da det muliggør løbende sikkerhedsovervågning af et veterinærlægemiddel. Indberetningerne sendes, helst via en dyrlæge, til enten indehaveren af markedsføringstilladelsen eller dennes lokale repræsentant eller til den nationale kompetente myndighed via det nationale indberetningssystem. Se også afsnit 16 i indlægssedlen for de relevante kontaktoplysninger.

3.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Veterinærlægemidlets sikkerhed under drægtighed eller laktation er ikke fastlagt. Der er imidlertid begrænset klinisk erfaring med brug af sevofluran efter propofolinduktion til tæver og hunkatte, der får foretaget kejsersnit, uden at der konstateres negative virkninger hos tæven eller hunkatten, eller hvalpene eller killingerne. Produktet må kun anvendes i henhold til den ansvarlige dyrlæges risiko-/udbyttevurdering.

3.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Intravenøse anæstetika:

Tilførsel af sevofluran er forligelig med intravenøse barbiturater og propofol, og hos katte med alfaxalon og ketamin. Hos hunde kan samtidig indgift af tiopental dog give en let øgning af følsomheden for adrenalin-inducerede hjertearytmier.

Benzodiazepiner og opioider:

Tilførsel af sevofluran er forligelig med de benzodiazepiner og opioider, der almindeligvis anvendes i veterinær praksis. Ligesom ved andre inhalationsanæstetika reduceres sevoflurans MAC ved samtidig indgift af benzodiazepiner og opioider.

Fentiaziner og alfa-2-agonister:

Sevofluran er forligelig med fentiaziner og alfa-2-agonister, der almindeligvis anvendes i veterinær praksis. Alfa-2-agonister har en anestesibesparende virkning og dosis af sevofluran skal reduceres i overensstemmelse hermed. Der findes begrænsede data angående virkningerne af de højpotente alfa-2-agonister (medetomidin, romifidin og dexmedetomidin) som præmedicin. De bør derfor anvendes med forsigtighed. Alfa-2-agonister forårsager bradykardi, som kan forekomme, når de anvendes sammen med sevofluran. Bradykardi kan reverteres ved indgift af antikolinerge stoffer.

Antikolinergika:

Undersøgelser hos hunde og katte viser, at antikolinerg præmedikation er forligelig med sevofluran anæstesi hos hunde og katte.

I en laboratorieundersøgelse førte anvendelse af en anæstesiprocedure med acepromazin/oxymorphon/tiopental/sevofluran til forlænget opvågning hos alle de behandlede hunde sammenlignet med opvågningen hos hunde, der kun blev behandlet med sevofluran.

Brugen af sevofluran sammen med non-depolariserende muskelrelaksantia er ikke belyst hos hunde. Hos katte er det vist, at sevofluran udøver nogen neuromuskulær blokade, men dette ses kun ved høje doser. Hos mennesker øger sevofluran både intensiteten og varigheden af den neuromuskulære blokade fremkaldt af non-depolariserende muskelrelaksantia. Neuromuskulære blokkere er blevet brugt til katte, som var anæsteseret med sevofluran, uden uventede virkninger.

3.9 Administrationsveje og dosering

Inspireret koncentration:

Petrem Vet. skal indgives via en fordampere, der er kalibreret specifikt til anvendelse med sevofluran, således at den givne koncentration kan kontrolleres nøjagtigt. Petrem Vet. indeholder ingen stabilisator og påvirker ikke på nogen måde kalibreringen eller funktionen af disse fordampere. Indgift af sevofluran bør individualiseres på basis af hundens eller kattens reaktion.

Præmedikation:

Behovet for og valget af præmedikation er overladt til dyrlægens skøn. Præanæstetisk dosering af præmedicin kan være lavere end doseringsvejledningerne for anvendelse som eneste medicin.

Indledning af anæstesi:

Til maskeindledning med sevofluran anvendes inspirerede koncentrationer af sevofluran på 5 % til 7 % sammen med ilt for at fremkalde kirurgisk anæstesi til sunde hunde, og 6 % til 8 % sevofluran sammen med ilt til katte. Disse koncentrationer kan forventes at give kirurgisk anæstesi inden for 3 til 14 minutter hos hunde og inden for 2 til 3 minutter hos katte. Koncentrationen af sevofluran til indledning kan indstilles til at begynde med, eller kan opnås gradvist i løbet af 1 til 2 minutter. Brugen af præmedicin påvirker ikke den koncentration af sevofluran, der er nødvendig til indledning.

Vedligeholdelse af anæstesi:

Sevofluran kan anvendes til vedligeholdelse af anæstesi efter maskeindledning med sevofluran eller efter indledning med stoffer, der injiceres. Den koncentration af sevofluran, der er nødvendig for at vedligeholde anæstesen, er mindre end den, der kræves til indledning.

Kirurgisk anæstesiniveau hos raske hunde kan vedligeholdes med inspirerede koncentrationer på 3,3 til 3,6 %, når der er anvendt præmedikation. Hvis der ikke er anvendt præmedikation, vil inhalerede koncentrationer af sevofluran i området 3,7 til 3,8 % give kirurgisk anæstesi hos den raske hund. Kirurgisk anæstesi hos katte vedligeholdes med sevoflurankoncentrationer på 3,7 til 4,5 %. Tilstedeværelsen af kirurgisk stimulering kan kræve en stigning i koncentrationen af sevofluran. Brugen af injektionsstoffer til induktion uden præmedikation har lille indvirkning på de koncentrationer af sevofluran, der kræves til vedligeholdelse. Anæstesiteknikker, som omfatter præmedikation med opioider, α -2-agonister, benzodiazepiner eller fentiaziner kan give mulighed for at anvende lavere vedligeholdelseskoncentrationer af sevofluran.

3.10 Symptomer på overdosering (og, hvis relevant, nødforanstaltninger og modgift)

Overdosering af Petrem Vet. kan resultere i dyb respirationsdepression. Respirationen skal derfor monitoreres tæt og skal om nødvendigt understøttes med ekstra ilt og/eller assisteret ventilation.

I tilfælde med svær kardiopulmonal depression skal tilførslen af sevofluran afbrydes, frie luftveje sikres og assisteret eller kontrolleret ventilation med ren ilt påbegyndes. Kardiovaskulær depression bør behandles med plasmaekspandere, pressormidler, antiarytmiske midler eller andre passende teknikker.

På grund af sevoflurans lave opløselighed i blod kan øgning af koncentrationen resultere i hurtigere hæmodynamiske ændringer (dosisafhængige blodtryksfald) sammenlignet med andre flygtige anæstetika. Usædvanligt store blodtryksfald eller respirationsdepression kan korrigeres ved nedsættelse af den inspirerede koncentration af sevofluran eller afbrydelse af tilførslen.

3.11 Særlige begrænsninger og betingelser for anvendelse, herunder begrænsninger for anvendelsen af antimikrobielle og antiparasitære veterinærlægemidler for at begrænse risikoen for udvikling af resistens

Ikke relevant.

3.12 Tilbageholdelsestid(er)

Ikke relevant.

4. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

4.1 ATCvet-kode

QN 01 AB 08

4.2 Farmakodynamiske oplysninger

Sevofluran er et inhalationsanæstesimiddel med en mild lugt til indledning og vedligeholdelse af generel anæstesi. Den Mindste Alveolære Koncentration (MAC) for sevofluran er hos hunde 2,36 % og MAC er 3,1 % hos katte. Multipla af MAC-værdien bruges som vejledning for kirurgisk anæstesiniveau, som typisk er 1,3 til 1,5 gange MAC-værdien.

Sevofluran fremkalder bevidstløshed ved sin virkning på centralnervesystemet. Sevofluran giver kun beskeden stigning i den cerebrale gennemblødning og metabolisme og har ingen eller kun ringe evne til at udløse kramper. Hos hunde kan sevofluran ved normalt partialtryk af kuldioxid (normokapni), øge det intrakranielle tryk ved koncentrationer på 2,0 MAC og derover, men det er vist, at det intrakranielle tryk forbliver indenfor normalområdet ved sevoflurankoncentrationer på op til 1,5 MAC, hvis der etableres hypokapni ved hjælp af hyperventilation. Sevofluran øgede ikke det intrakranielle tryk under normokapni hos katte.

Sevofluran har en varierende virkning på hjertefrekvensen, som har en tendens til at stige fra udgangspunktet ved lav MAC og falde ved stigende MAC. Sevofluran fremkalder systemisk vasodilatation og medfører dosisafhængige fald i det arterielle middelblodtryk, total perifer modstand, hjertets minutvolumen og muligvis i myokardiets kontraktionsstyrke og relaxeringshastighed.

Sevofluran har en respirationsdeprimerende virkning, karakteriseret ved et fald i respirationsfrekvensen. Respirationsdepression kan føre til respiratorisk acidose og respirationsstop (ved sevoflurankoncentrationer på 2,0 MAC og derover) hos spontant respirerende hunde og katte.

Sevoflurankoncentrationer under 2,0 MAC resulterer i en lille netto forøgelse af den totale levergennemblødning hos hunde. Hepatisk iltoptagelse og iltforbrug blev ikke ændret signifikant ved koncentrationer op til 2,0 MAC.

Sevofluran påvirker autoregulationen af den renale gennemblødning hos hunde og katte i ugunstig retning. Som resultat heraf falder den renale gennemblødning lineært, med tiltagende hypotension hos hunde og katte, anæsteseret med sevofluran. Alligevel bevares den renale iltoptagelse og som følge heraf nyrefunktionen ved middelarieretryk over 60 mmHg hos hunde og katte.

Der blev ikke set nogen påvirkning af miltstørrelsen hos katte.

4.3 Farmakokinetiske oplysninger

Sevoflurans farmakokinetik er ikke undersøgt hos katte. Baseret på blodopløseligheds-sammenligninger forventes sevoflurans optagelse og eliminationskinetik hos katten dog at være tilsvarende den, der ses hos hunden. Kliniske data hos katten indikerer hurtig indtræden af, og restitution efter, sevofluran anæstesi.

En minimal mængde sevofluran kræves opløst i blodet, før det alveolære partialtryk er i ligevægt med det arterielle partialtryk på grund af sevoflurans lave opløselighed i blod (blod/gas fordelingskoefficienten ved 30 °C er 0,63 til 0,69). Under induktion med sevofluran sker der en hurtig stigning i den alveolære koncentration hen imod den inspirerede koncentration, således at forholdet mellem inspireret og slut-tidal koncentration af sevofluran når en værdi på 1 i løbet af mindre end 10 minutter. Anæstesiinduktion er tilsvarende hurtig og anæstesidybden ændres hurtigt med ændringer i anæstesikoncentrationen.

Sevofluran metaboliseres i begrænset omfang hos hunde (1 til 5 %). Hovedmetabolitterne er hexafluoroisopropanol (HFIP) med frigørelse af uorganisk fluorid og CO₂. Fluorid-ion koncentrationerne påvirkes af anæstesivarigheden og koncentrationen af sevofluran. Så snart det er dannet, konjugeres HFIP hurtigt med glukuronsyre og elimineres som metabolit i urinen. Der er ikke fundet andre metaboliske veje for sevofluran. Hos hunde, der har fået 4 % sevofluran i 3 timer, er der observeret middel maksimalkoncentrationer af serum fluorid på $20,0 \pm 4,8 \mu\text{mol/l}$ efter 3 timers anæstesi. Serum fluorid faldt hurtigt efter afslutning af anæstesen og var tilbage på udgangspunktet 24 timer efter anæstesen.

Eliminationen af sevofluran har en bifasisk karakter med en initial hurtig fase og en sekundær, langsommere fase. Moderstoffet (den dominerende fraktion) elimineres via lungerne. Halveringstiden for den langsomme eliminationsfase er ca. 50 minutter. Eliminationen fra blodet er i stor udstrækning komplet i løbet af 24 timer. Eliminationstiden fra fedtvæv er mere langvarig end fra hjernen.

5. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

5.1 Væsentlige uforlideligheder

Ingen kendte.

5.2 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 5 år

5.3 Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring

Hold hættten tæt tillukket på grund af anæstesimidlets flygtige natur.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringsforhold for dette veterinærlægemiddel.

5.4 Den indre emballages art og indhold

Petrem Vet. leveres i type III, 250 ml ravfarvede glasflasker (med eller uden en udvendig PVC-belægning) med skruelåg i to komponenter, bestående af en udvendig sort phenolbelægning og en indvendig gennemsigtig polyethylenkonus med lav densitet. Pakken leveres med en gul LDPE-krave.

Pakningstørrelser:

1 × 250 ml flaske i ydre karton

Æske med 6 × 250 ml flasker i ydre karton

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

5.5 Særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen heraf

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald. Benyt returordninger ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer heraf i henhold til lokale retningslinjer samt nationale indsamlingsordninger, der er relevante for det pågældende veterinærlægemiddel.

6. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32 (ground floor)
2252 TR Voorschoten
Holland

Repræsentant

Orion Pharma A/S
Ørestads Boulevard 73
2300 København S

7. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

66570

8. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE

31. august 2022

9. DATO FOR SENESTE ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET

16. januar 2024

10. KLASSIFICERING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER

B