

BD/2021/REG NL 10053/zaak 841482

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKwaliteit,

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Gezien het verzoek van Intervet Nederland B.V. te Boxmeer d.d. 27 oktober 2020 tot wijziging van de handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **NUFLOR SWINE INJECTABLE 300 mg/ml oplossing voor injectie**, ingeschreven onder nummer **REG NL 10053**;

Gelet op artikel 2.16 en artikel 2.18 van het Besluit diergeneesmiddelen;

Gehoord de Commissie Registratie Diergeneesmiddelen;

BESLUIT:

1. De wijziging van de handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **NUFLOR SWINE INJECTABLE 300 mg/ml oplossing voor injectie**, ingeschreven onder nummer **REG NL 10053**, zoals aangevraagd d.d. 27 oktober 2020, is goedgekeurd.
2. De gewijzigde Samenvatting van Productkenmerken behorende bij het diergeneesmiddel **NUFLOR SWINE INJECTABLE 300 mg/ml oplossing voor injectie, REG NL 10053** treft u aan als bijlage I behorende bij dit besluit.
3. De gewijzigde etikettering- en bijsluiterteksten behorende bij het diergeneesmiddel **NUFLOR SWINE INJECTABLE 300 mg/ml oplossing voor injectie, REG NL 10053** treft u aan als bijlage II behorende bij dit besluit.
4. Aan deze handelsvergunning zijn de volgende voorwaarden verbonden:

Na wijziging van de handelsvergunning op verzoek van de handelsvergunninghouder dient:

- de fabrikant het diergeneesmiddel met ongewijzigde productinformatie (etikettering en bijsluiter) niet meer te vervaardigen;

BD/2021/REG NL 10053/zaak 841482

- de bestaande voorraad met ongewijzigde productinformatie (etikettering en bijsluiter) binnen 6 maanden te worden afgeleverd aan de groot- en/of kleinhandel.
5. Dit besluit wordt aangetekend in het register bedoeld in artikel 7.2, eerste lid van de Wet dieren.
6. De gewijzigde handelsvergunning treedt in werking op de datum van dagtekening dat dit besluit bekend is gemaakt in de Staatscourant.

Een belanghebbende kan tegen dit besluit een met redenen omkleed bezwaarschrift indienen bij de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. Als een bezwaarschrift wordt ingediend, moet dit binnen 6 weken na dagtekening van dit besluit in de Staatscourant worden verzonden naar:

Rijksdienst voor Ondernemend Nederland, afdeling Juridische Zaken, postbus 40219, 8004 DE Zwolle en een afschrift hiervan aan het agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (aCBG) – afdeling Bureau Diergeneesmiddelen (BD), Postbus 8275, 3503 RG Utrecht.

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKWALITEIT,

namens deze:

Utrecht, 21 juni 2021



dhr. ir. F. Verheijen
Hoofd Bureau Diergeneesmiddelen

BIJLAGE A
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

NUFLOR SWINE INJECTABLE 300 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Florfenicol 300 mg

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, licht-gele tot stro-kleurige, enigszins viskeuze oplossing, vrij van vreemde bestanddelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort

Varken.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort

Behandeling van acute uitbraken van respiratoire aandoeningen bij varkens, veroorzaakt door stammen van *Actinobacillus pleuropneumoniae* en *Pasteurella multocida* die gevoelig zijn voor florfenicol.

4.3 Contra-indicaties

- Niet gebruiken bij beren die voor de fokkerij bestemd zijn.
- Niet gebruiken in geval van eerdere allergische reacties op florfenicol.
- Zie sectie 4.7

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Geen.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Niet gebruiken bij biggen van minder dan 2 kg.

Wanneer het product wordt gebruikt dient rekening gehouden te worden met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient

Het product niet gebruiken bij bekende gevallen van gevoeligheid voor propyleenglycol en polyethyleenglycolen.

Voorzichtigheid is geboden om accidentele zelfinjectie te voorkomen.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

- Voorbijgaande diarree en/of perianaal en rectaal erytheem/oedeem kunnen bij 50% van de dieren voorkomen. Deze bijwerkingen kunnen een week lang waargenomen worden.
- Onder veldomstandigheden kregen ongeveer 30% van de behandelde varkens koorts (40°C) geassocieerd met matige neerslachtigheid of matige benauwdheid, een week of meer na toediening van de tweede dosis.
- Een tijdelijke zwelling kan waargenomen worden rond de injectieplaats gedurende 5 dagen. Ontstekingsreacties op de injectieplaats kunnen vastgesteld worden tot 28 dagen na behandeling.

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Onderzoek bij laboratoriumdieren heeft geen aanwijzingen van embryo- of foetotoxiciteit van florfenicol opgeleverd. Echter, de veiligheid van het product bij dracht en lactatie bij varkens is niet onderzocht.

Het product niet gebruiken gedurende dracht en lactatie.

4.8 Interactie(s) met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geen bekend.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Tweevoudige intramusculaire injectie van florfenicol 15 mg/kg lichaamsgewicht (1 ml/20 kg) met een interval van 48 uur.

De injectie dient in de nek plaats te vinden met een 16 G naald. Het maximale volume dat op één injectieplaats wordt toegediend is 3 ml.

Het wordt aanbevolen om de dieren te behandelen aan het begin van de ziekte en om de respons op de behandeling te evalueren binnen 48 uur na de tweede injectie. Wanneer klinische symptomen van luchtweginfecties meer dan 48 uur na de laatste injectie aanhouden, moet de behandeling gewijzigd worden door een andere formulering of door een ander antibioticum te gebruiken totdat de klinische symptomen verdwenen zijn

De capsule eerst ontsmetten voor aanprikken. Gebruik een droge, steriele spuit en naald.

De flacons niet meer dan 25 keer aanprikken.

Het lichaamsgewicht dient zo nauwkeurig mogelijk vastgesteld te worden om een correcte dosering te bewerkstelligen en onderdosering te voorkomen.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota)

Na toediening van 3 keer de aanbevolen dosis werd een verminderde voedselopname, hydratatie en gewichtstoename waargenomen.

Na toediening van 5 keer de aanbevolen dosis werd ook braken waargenomen.

4.11 Wachttermijn

(Orgaan)vlees: 18 dagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: antibacterieel middel voor systemisch gebruik (amfenicolen)
ATCvet-code: QJ01BA90

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Florfenicol is een synthetisch breed-spectrum antibioticum dat werkzaam is tegen de meeste Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën die geïsoleerd worden uit huisdieren. Florfenicol remt de eiwitsynthese op ribosomaal niveau en is bacteriostatisch en tijdsafhankelijk. Niettemin is er *in vitro* een bactericide werking tegen *Actinobacillus pleuropneumoniae* en *Pasteurella multocida* aangetoond. *In vitro* studies hebben aangetoond dat florfenicol bactericide werking heeft tegen de meest voorkomende geïsoleerde bacteriële pathogenen bij luchtwegaandoeningen bij varkens, o.a. *Actinobacillus pleuropneumoniae* en *Pasteurella multocida*.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Intraveneus aan varkens toegediend florfenicol had een gemiddelde plasma klaringsnelheid van 5,2 ml/min/kg en in evenwicht een gemiddeld distributievolume van 948 ml/kg. De gemiddelde halfwaardetijd is 2,2 uur.

Na een eerste intramusculaire toediening van florfenicol worden maximale serum-concentraties tussen 3,8 en 13,6 µg/ml na 1,4 uur bereikt en nemen de concentraties af met een gemiddelde eindhalfwaardetijd van 3,6 uur. Na een tweede intramusculaire toediening worden maximale serumconcentraties tussen 3,7 en 3,8 µg/ml na 1,8 uur bereikt. Serumconcentraties dalen tot beneden 1 µg/ml, de MIC₉₀ voor de doelpathogenen bij varkens, 12-24 uur na IM toediening.

De concentraties van florfenicol die worden bereikt in het longweefsel weerspiegelen de plasmaconcentraties met een long: plasmaconcentratie verhouding van ongeveer 1.

Na intramusculaire toediening aan varkens wordt florfenicol snel uitgescheiden, voornamelijk via de urine. Florfenicol wordt uitgebreid gemetaboliseerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

N-methyl-2-pyrrolidone
Propyleenglycol
Macrogol 300 (polyethyleenglycol 300)

6.2 Onverenigbaarheden

Niet vermengen met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar.

Houdbaarheid na aanprikken van de flacon: 28 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast bewaren. Beschermen tegen bevroering.

Gooi ongebruikt materiaal weg.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Kleurloze, glazen (type I) flacon à 20, 50, 100, 250 of 500 ml, afgesloten met een grijze broombutyl-rubberenstop en aluminium capsule.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van het ongebruikte diergeneesmiddel of eventueel uit het gebruik van een dergelijk middel voortvloeiend afvalmateriaal

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de nationale vereisten te worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Intervet Nederland B.V.
Wim de Körverstraat 35
5831 AN Boxmeer

Correspondentieadres:
Intervet Nederland B.V.
Postbus 50
5830 AB Boxmeer

Product van:
Schering-Plough Santé Animale

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 10053

9. DATUM VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 20 maart 2003

Datum van laatste verlenging: 31 augustus 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

21 juni 2021

KANALISATIE

UDD

BIJLAGE B
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

I. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Kartonnen doos****1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Nuflor Swine Injectable 300 mg/ml oplossing voor injectie

2. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELEN

Per ml:
Florfenicol 300 mg

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
Heldere, licht-gele tot stro-kleurige, enigszins viskeuze oplossing, vrij van vreemde bestanddelen.

4. VERPAKKINGSGROOTTE

Flacon à 20/50/100/250/500 ml

5. DIERSOORT WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Varken.

6. INDICATIES*Niet van toepassing voor de buitenverpakking.***7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Intramusculaire injectie.

Lees voor het gebruik de bijsluiters.

8. WACHTTERMIJN

(Orgaan)vlees: 18 dagen.

9. SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG

Voorzichtigheid is geboden om accidentele zelfinjectie te voorkomen.
Lees voor gebruik de bijsluiters.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

Houdbaarheid na aanprikken van de flacon: 28 dagen.

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast bewaren. Beschermen tegen bevriezing.

**12. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de nationale vereisten te worden verwijderd.

**13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET
GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

UDD

14. VERMELDING “BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Intervet Nederland B.V.

Postbus 50

5830 AB Boxmeer

Product van:

Schering-Plough Santé Animale

16. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 10053

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

<Partij> <Chargenr.> {nummer}

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP KLEINE VERPAKKINGSEENHEDEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket voor de 100, 250 en 500 ml flacons

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Nuflor Swine Injectable 300 mg/ml oplossing voor injectie

2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDEEL

Per ml:
Florfenicol 300 mg

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
Heldere, licht-gele tot stro-kleurige, enigszins viskeuze oplossing, vrij van vreemde bestanddelen.

4. VERPAKKINGSGROOTTE

100/250/500 ml

5. DIERSOORT WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Varken.

6. INDICATIES*Niet van toepassing voor het etiket***7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Intramusculaire injectie

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTERMIJN

(Orgaan)vlees: 18 dagen.

9. SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG

Voorzichtigheid is geboden om accidentele zelfinjectie te voorkomen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

Houdbaarheid na aanprikken van de flacon: 28 dagen.

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast bewaren. Beschermen tegen bevriezing.

**12. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de nationale vereisten te worden verwijderd.

**13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET
GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

UDD

14. VERMELDING “BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Intervet Nederland B.V.

Postbus 50

5830 AB Boxmeer

Product van:

Schering-Plough Santé Animale

16. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 10053

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

<Partij> <Chargenr.> {nummer}

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP KLEINE VERPAKKINGSEENHEDEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket voor de 20 en 50 ml flacons

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDELNuflor Swine Injectable 300 mg/ml oplossing voor injectie
Florfenicol**2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL**Per ml:
Florfenicol 300 mg**3. SAMENSTELLING PER GEWICHT, PER VOLUME OF AANTAL AANHEDEN**

20/50 ml

4. TOEDIENINGSWEG

IM

5. WACHTTERMIJN

(Orgaan)vlees: 18 dagen.

6. PARTIJNUMMER

<Partij> <Chargenr.> {nummer}

7. UITERSTE GEBRUIKSDATUMEXP {maand/jaar}
Houdbaarheid na aanprikken van de flacon: 28 dagen.**8. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

9. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 10053

II. BIJSLUITER

BIJSLUITER

Nuflor Swine Injectable 300 mg/ml oplossing voor injectie.

1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLENDRegistratiehouder

Intervet Nederland B.V.

Postbus 50

5830 AB Boxmeer

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

TriRx Segré

La Grindolière

Zone Artisanale

Segré

49500 Segré-en-Anjou Bleu

Frankrijk

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Nuflor Swine Injectable 300 mg/ml oplossing voor injectie

3. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELEN

Per ml:

Florfenicol 300 mg

4. INDICATIES

Behandeling van acute uitbraken van respiratoire aandoeningen bij varkens, veroorzaakt door stammen van *Actinobacillus pleuropneumoniae* en *Pasteurella multocida* die gevoelig zijn voor florfenicol.

5. CONTRA-INDICATIES

- Niet gebruiken bij beren die voor de fokkerij bestemd zijn.
- Niet gebruiken in geval van eerdere allergische reacties op florfenicol.
- Niet gebruiken bij biggen van minder dan 2 kg.

6. BIJWERKINGEN

- Voorbijgaande diarree en/of periaanaal en rectaal erytheem/oedeem kunnen bij 50% van de dieren voorkomen. Deze bijwerkingen kunnen een week lang waargenomen worden.
- Een tijdelijke zwelling kan waargenomen worden rond de injectieplaats gedurende 5 dagen. Ontstekingsreacties op de injectieplaats kunnen vastgesteld worden tot 28 dagen na behandeling.

Indien u ernstige bijwerkingen of andersoortige reacties vaststelt die niet in deze bijsluiters worden vermeld, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DIERSOORT WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Varken.

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Tweevoudige intramusculaire injectie van florfenicol 15 mg/kg lichaamsgewicht (1 ml/20 kg) met een interval van 48 uur.

Niet gebruiken bij biggen van minder dan 2 kg.

Het wordt aanbevolen om de dieren te behandelen aan het begin van de ziekte en om de respons op de behandeling te evalueren binnen 48 uur na de tweede injectie. Wanneer klinische symptomen van luchtweginfecties meer dan 48 uur na de laatste injectie aanhouden, moet de behandeling gewijzigd worden door een andere formulering of door een ander antibioticum te gebruiken totdat de klinische symptomen verdwenen zijn.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

De injectie dient in de nek plaats te vinden met een 16 G naald. Het maximale volume dat op één injectieplaats wordt toegediend is 3 ml.

De capsule eerst ontsmetten voor aanprikken. Gebruik een droge, steriele spuit en naald.

De flacons niet meer dan 25 keer aanprikken.

Het lichaamsgewicht dient zo nauwkeurig mogelijk vastgesteld te worden om een correcte dosering te bewerkstelligen en onderdosering te voorkomen.

10. WACHTTERMIJN

(Orgaan)vlees: 18 dagen.

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast bewaren. Beschermen tegen bevriezing.

Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op het etiket en de doos.

Houdbaarheid na eerste opening van de flacon: 28 dagen.

12. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

- Voorzichtigheid is geboden om accidentele zelfinjectie te voorkomen.
- Niet gebruiken bij biggen van minder dan 2 kg.
- Wanneer het product wordt gebruikt dient rekening gehouden te worden met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.
- Onderzoek bij laboratoriumdieren heeft geen aanwijzingen van embryo- of foetotoxiciteit van florfenicol opgeleverd. Echter, de veiligheid van het product bij dracht en lactatie bij varkens is niet onderzocht. Het product niet gebruiken gedurende dracht en lactatie.
- Na toediening van 3 keer de aanbevolen dosis werd een verminderde voedselopname, hydratatie en gewichtstoename waargenomen. Na toediening van 5 keer de aanbevolen dosis werd ook braken waargenomen.

- Het product niet gebruiken bij bekende gevallen van gevoeligheid voor propyleenglycol en polyethyleenglycolen.
- Niet vermengen met andere geneesmiddelen

**13. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de nationale vereisten te worden verwijderd.

14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

21 juni 2021

15. OVERIGE INFORMATIE

REG NL 10053

KANALISATIE
UDD

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.