

Склад

діюча речовина: азитроміцин;

1 капсула містить азитроміцину у перерахуванні на 100 % речовину 250 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат;

склад оболонки капсули: титану діоксид (Е 171), желатин.

Лікарська форма

Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули, кришка і корпус білого кольору. Вміст капсул - порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин.

Код АТХ J01F A10.

Фармакодинаміка

Азитроміцин є макролідним антибіотиком, який належить до групи азалідів. Молекула утворюється у результаті введення атома азоту в лактонове кільце еритроміцину А. Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50 S-субодиницею рибосом і пригнічення транслокації пептидів.

Механізм резистентності.

Повна перехресна резистентність існує серед *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолітичного стрептококу групи А, *Enterococcus faecalis* та *Staphylococcus aureus*, включаючи метицилінорезистентний золотистий стафілокок (MRSA), до еритроміцину, азитроміцину, інших макролідів і лінкозамідів.

Поширеність набутої резистентності може бути різною залежно від місцевості і часу для виділених видів, тому локальна інформація про резистентність необхідна, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності можна звернутися за кваліфікованою порадою, якщо місцева поширеність

резистентності є такою, коли ефективність препарату при лікуванні принаймні деяких типів інфекцій є сумнівною.

Спектр антимікробної дії азитроміцину:

Зазвичай чутливі види
<u>Аеробні грампозитивні бактерії</u>
Staphylococcus aureus метициліночутливий
Streptococcus pneumoniae пеніциліночутливий
Streptococcus pyogenes
<u>Аеробні грамнегативні бактерії</u>
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Legionella pneumophila
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Анаеробні бактерії
Clostridium perfringens
Fusobacterium spp.
Prevotella spp.
Porphyromonas spp.
<u>Інші мікроорганізми</u>
Chlamydia trachomatis
Chlamydia pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae
Види, які можуть набувати резистентності може бути проблемою
<u>Аеробні грампозитивні бактерії</u>
Streptococcus pneumoniae з проміжною чутливістю до пеніциліну і пеніцилінорезистентний
<u>Резистентні організми</u>
<u>Аеробні грампозитивні бактерії</u>
Enterococcus faecalis
Стафілококи MRSA, MRSE*

Анаеробні бактерії
Група бактероїдів <i>Bacteroides fragilis</i>

*Метицилінорезистентний золотистий стафілокок має дуже високу поширеність набутої стійкості до макролідів і був зазначений тут через рідкісну чутливість до азитроміцину.

Фармакокінетика

Біодоступність після перорального прийому становить приблизно 37 %.

Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 2-3 години після прийому препарату.

При внутрішньому прийомі азитроміцин розподіляється по всьому організму. У фармакокінетичних дослідженнях було показано, що концентрація азитроміцину в тканинах значно вища (в 50 разів), ніж у плазмі крові, що свідчить про сильне зв'язування препарату з тканинами.

Зв'язування з білками сироватки крові варіює залежно від плазмових концентрацій і становить від 12 % при 0,5 мкг/мл до 52 % при 0,05 мкг/мл у сироватці крові. Уявний об'єм розподілу в рівноважному стані (V_{Vss}) становив 31,1 л/кг.

Кінцевий період плазмового напіввиведення повністю відображає період напіввиведення з тканин упродовж 2-4 днів.

Приблизно 12 % внутрішньовенної дози азитроміцину виділяються незмінними з сечею упродовж наступних 3 днів. Особливо високі концентрації незмінного азитроміцину були виявлені в жовчі людини. Також у жовчі були виявлені 10 метаболітів, які утворювались за допомогою N- та O-деметилування, гідроксилування кілець дезозаміну та аглікону і розщеплення кладінози кон'югату. Порівняння результатів рідинної хроматографії та мікробіологічних аналізів показало, що метаболіти азитроміцину не є мікробіологічно активними.

Показання

Інфекції, викликані чутливими до азитроміцину мікроорганізмами:

- інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри і м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешіха, імпетиго, вторинні піодерматози;
- інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнені генітальні інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis*.

Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних та кетолідних антибіотиків.

Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам разом з іншими ліками, які можуть подовжувати інтервал QT.

Антациди. При вивченні впливу одночасного застосування антацидів на фармакокінетику азитроміцину загалом не спостерігалось змін у біодоступності, хоча плазмові пікові концентрації азитроміцину зменшувались приблизно на 25 %. Азитроміцин необхідно приймати принаймні за 1 годину до або через 2 години після прийому антациду.

Цетиризин. У здорових добровольців при одночасному застосуванні азитроміцину упродовж 5 днів із цетиризином 20 мг у рівноважному стані не спостерігались явища фармакокінетичної взаємодії чи суттєві зміни інтервалу QT.

Диданозин. При одночасному застосуванні добових доз у 1200 мг азитроміцину з диданозином не було виявлено впливу на фармакокінетику диданозину порівняно з плацебо.

Дигоксин. Повідомлялося, що супутнє застосування макролідних антибіотиків, включаючи азитроміцин, та субстратів Р-глікопротеїну, таких як дигоксин, призводить до підвищення рівня субстрату Р-глікопротеїну в сироватці крові. Отже, при супутньому застосуванні азитроміцину та дигоксину необхідно враховувати можливість підвищення концентрації дигоксину в сироватці крові.

Зидовудин. Одноразові дози 1000 мг та 1200 мг або 600 мг багаторазові дози азитроміцину не впливали на плазмову фармакокінетику або виділення з сечею зидовудину або його глюкуронідних метаболітів. Однак прийом азитроміцину підвищував концентрації фосфорильованого зидовудину, клінічно активного метаболіту, в мононуклеарах у периферичному кровообігу.

Похідні ріжок. З огляду на теоретичну можливість виникнення ерготизму одночасне введення азитроміцину з похідними ріжків не рекомендується. Азитроміцин не має суттєвої взаємодії з печінковою системою цитохрому Р450. Вважається, що препарат не має фармакокінетичної лікарської взаємодії, що спостерігається з еритроміцином та іншими макролідами. Азитроміцин не спричиняє індукцію або інактивацію печінкового цитохрому Р450 через цитохром-метаболітний комплекс.

Були проведені фармакокінетичні дослідження застосування азитроміцину і наступних препаратів, метаболізм яких значною мірою відбувається з участю цитохрому Р450.

Аторвастатин. Одночасне застосування аторвастатину (10 мг на добу) та азитроміцину (500 мг на добу) не спричиняло зміни концентрацій аторвастатину у плазмі крові (на основі аналізу інгібування ГМГ КоА-редуктази).

Карбамазепін. У дослідженні фармакокінетичної взаємодії у здорових волонтерів азитроміцин не виявив значного впливу на плазмові рівні карбамазепіну або на його активні метаболіти.

Циметидин. У фармакокінетичному дослідженні впливу однократної дози циметидину, прийнятої за 2 години до прийому азитроміцину, на фармакокінетику азитроміцину жодних змін у фармакокінетиці азитроміцину не

спостерігалось.

Пероральні антикоагулянти типу кумарину. У дослідженні фармакокінетичної взаємодії азитроміцин не змінював антикоагулянтний ефект одноразової дози 15 мг варфарину, призначеного здоровим добровольцям. У постмаркетинговий період були отримані повідомлення про потенціювання антикоагулянтного ефекту після одночасного застосування азитроміцину та пероральних антикоагулянтів типу кумарину. Хоча причинний зв'язок встановлений не був, слід враховувати необхідність проведення частого моніторингу протромбінового часу при призначенні азитроміцину пацієнтам, які отримують пероральні антикоагулянти типу кумарину.

Циклоспорин. Деякі зі споріднених макролідних антибіотиків впливають на метаболізм циклоспорину. Оскільки не було проведено фармакокінетичних і клінічних досліджень можливої взаємодії при одночасному прийомі азитроміцину і циклоспорину, слід ретельно зважити терапевтичну ситуацію до призначення одночасного прийому цих ліків. Якщо комбіноване лікування вважається виправданим, необхідно проводити ретельний моніторинг рівнів циклоспорину і відповідно регулювати дозування.

Ефавіренц. Одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 600 мг і 400 мг ефавіренцу щоденно протягом 7 днів не спричиняло будь-якої клінічно суттєвої фармакокінетичної взаємодії.

Флуконазол. одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 1200 мг не призводить до зміни фармакокінетики одноразової дози флуконазолу 800 мг. Загальна експозиція і період напіввиведення азитроміцину не змінювалися при одночасному застосуванні флуконазолу, проте спостерігалось клінічно незначне зниження C_{max} (18 %) азитроміцину.

Індінавір. одночасне застосування одноразової дози азитроміцину 1200 мг не спричиняє статистично достовірного впливу на фармакокінетику індинавіру, який приймають у дозі 800 мг 3 рази на добу протягом 5 днів.

Метилпреднізолон. У дослідженні фармакокінетичної взаємодії у здорових добровольців азитроміцин суттєво не впливав на фармакокінетику метилпреднізолону.

Мідазолам. У здорових добровольців одночасне застосування азитроміцину 500 мг на добу протягом 3 днів не спричиняло клінічно значущих змін фармакокінетики і фармакодинаміки мідазоламу.

Нелфінавір. одночасне застосування азитроміцину (1200 мг) і нелфінавіру в рівноважних концентраціях (750 мг 3 рази на добу) спричиняє підвищення

концентрації азитроміцину. Клінічно значущих побічних явищ не спостерігалось, відповідно, немає потреби у регулюванні дози.

Рифабутин. Одночасне застосування азитроміцину і рифабутину не впливало на концентрації цих препаратів у сироватці крові. Нейтропенія спостерігалась у суб'єктів, які приймали одночасно азитроміцин і рифабутин. Хоча нейтропенія була пов'язана з вживанням рифабутину, причинний зв'язок з одночасним прийомом азитроміцину не був встановлений.

Силденафіл. У звичайних здорових добровольців чоловічої статі не було отримано доказів впливу азитроміцину (500 мг на добу протягом 3 днів) на значення AUC і C_{max} силденафілу або його основного циркулюючого метаболіту.

Терфенадин. У фармакокінетичних дослідженнях не повідомлялося про взаємодію між азитроміцином і терфенадином. У деяких випадках не можна виключити можливість такої взаємодії повністю; однак немає спеціальних даних про наявність такої взаємодії.

Теофілін. Відсутні дані щодо клінічно суттєвої фармакокінетичної взаємодії при одночасному застосуванні азитроміцину і теофіліну.

Триазолам. Одночасне застосування азитроміцину 500 мг в перший день і 250 мг другого дня з 0,125 мг триазоламу суттєво не впливало на всі фармакокінетичні показники триазоламу порівняно з триазоламом і плацебо.

Триметоприм/сульфаметоксазол. одночасне застосування триметоприму/сульфаметоксазолу подвійної концентрації (160 мг/ 800 мг) упродовж 7 днів із азитроміцином 1200 мг на 7-му добу не виявляло суттєвого впливу на максимальні концентрації, загальну експозицію або екскрецію із сечею триметоприму або сульфаметоксазолу. Значення концентрацій азитроміцину в сироватці крові відповідали таким, які спостерігалися в інших дослідженнях.

Особливості застосування

Алергічні реакції.

Як і у випадку з еритроміцином та іншими макролідними антибіотиками, повідомлялося про рідкісні серйозні алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк та анафілаксію (у поодиноких випадках - з летальним наслідком). Деякі з цих реакцій, спричинених азитроміцином, спричиняли рецидивні симптоми і потребували тривалішого спостереження і лікування.

Порушення функції печінки.

Оскільки печінка є основним шляхом виведення азитроміцину, слід обережно призначати азитроміцин пацієнтам з серйозними захворюваннями печінки. Повідомлялося про випадки фульмінантного гепатиту, що спричиняє небезпечно для життя порушення функцій печінки, при прийомі азитроміцину. Можливо, деякі пацієнти в анамнезі мали захворювання печінки або застосовували інші гепатотоксичні лікарські засоби.

Необхідно проводити аналізи/проби функції печінки у випадку розвитку ознак і симптомів дисфункції печінки, наприклад, астенії, що швидко розвивається і супроводжується жовтяницею, темною сечею, схильністю до кровотеч або печінковою енцефалопатією.

У разі виявлення порушення функції печінки застосування азитроміцину слід припинити.

Ріжки. У пацієнтів, які приймають похідні ріжків, одночасне застосування деяких макролідних антибіотиків сприяє швидкому розвитку ерготизму. Відсутні дані щодо можливості взаємодії між ріжками та азитроміцином. Проте через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків.

Суперінфекції. Як і у випадку з іншими антибіотиками, рекомендується проводити спостереження щодо ознак суперінфекції, спричиненої нечутливими організмами, включаючи грибки.

При прийомі майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи азитроміцин, повідомлялося про *Clostridium difficile*-асоційовану діарею (CDAD), серйозність якої варіювалась від слабо вираженої діареї до коліту з летальним наслідком. Лікування антибактеріальними препаратами змінює нормальну флору в товстій кишці, що призводить до надмірного росту *C. difficile*.

C. difficile продукує токсини А і В, які сприяють розвитку CDAD. Штами *C. difficile*, що гіперпродукують токсини, є причиною підвищеного рівня захворюваності і летальності, оскільки ці інфекції можуть бути резистентними до антимікробної терапії і потребувати проведення колектомії. Необхідно враховувати можливість розвитку CDAD у всіх пацієнтів з діареєю, спричиненою застосуванням антибіотиків. Потрібно ретельне ведення історії хвороби, оскільки, як повідомлялось, CDAD може мати місце впродовж 2 місяців після прийому антибактеріальних препаратів.

Порушення функції нирок. У пацієнтів із серйозною дисфункцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв) спостерігалось збільшення системної експозиції з азитроміцином на 33 %.

Подовження серцевої реполяризації та інтервалу QT, які підвищували ризик розвитку серцевої аритмії та тріпотіння-мерехтіння шлуночків (torsade de pointes), спостерігалися при лікуванні іншими макролідними антибіотиками. Подібний ефект азитроміцину не можна повністю виключити у пацієнтів із підвищеним ризиком подовженої серцевої реполяризації, тому слід з обережністю призначати лікування пацієнтам:

- з вродженою або зареєстрованою пролонгацією інтервалу QT;
- які наразі проходять лікування із застосуванням інших активних речовин, які, як відомо, подовжують інтервал QT, наприклад, антиаритмічні препарати класів IA (квінідин та прокаїнамід) і III (дофетилід, аміодарон та соталол), цизаприд і терфенадин, нейролептичні засоби, такі як пімозид; антидепресанти, такі як циталопрам, а також фторхінолони, такі як моксифлоксацин та левофлоксацин;
- з порушенням електролітного обміну, особливо у випадку гіпокаліємії і гіпомagneмії;
- з клінічно релевантною брадикардією, серцевою аритмією або тяжкою серцевою недостатністю.

Міастенія гравіс.

Повідомлялося про загострення симптомів міастенії гравіс або про новий розвиток міастенічного синдрому у пацієнтів, які отримують терапію азитроміцином.

Стрептококові інфекції.

Азитроміцин загалом ефективний у лікуванні стрептокової інфекції у ротоглотці, стосовно профілактики ревматичної атаки немає жодних даних, які демонструють ефективність азитроміцину. Антимікробний препарат з анаеробною активністю необхідно приймати в комбінації з азитроміцином, якщо припускається, що анаеробні мікроорганізми зумовлюють розвиток інфекції.

Інше.

Безпечність та ефективність для профілактики або лікування *Mycobacterium Avium Complex* у дітей не встановлені.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати можливість виникнення побічних реакцій з боку нервової системи та

органів чуття, таких як запаморочення, сонливість, порушення зору.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність.

Дослідження впливу на репродуктивну функцію тварин були проведені при введенні доз, що відповідали помірним токсичним дозам для материнського організму. У цих дослідженнях не було отримано доказів токсичного впливу азитроміцину на плід. Однак відсутні адекватні і добре контрольовані дослідження у вагітних жінок. Оскільки дослідження впливу на репродуктивну функцію тварин не завжди відповідають ефекту у людини, азитроміцин слід призначати у період вагітності лише за життєвими показаннями.

Годування груддю.

Повідомлялося, що азитроміцин проникає у молоко людини, але відповідних та належним чином контрольованих клінічних досліджень, які давали б можливість охарактеризувати фармакокінетику екскреції азитроміцину в грудне молоко людини, не проводилося. Застосування азитроміцину у період годування груддю можливе лише у випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини.

Фертильність.

Дослідження фертильності проводили на щурах; показник вагітності знижувався після введення азитроміцину. Релевантність цих даних стосовно людини невідома.

Спосіб застосування та дози

Препарат застосовувати внутрішньо 1 раз на добу за 1 годину до їди або через 2 години після їди, оскільки одночасний прийом з їжею порушує всмоктування азитроміцину.

При застосуванні капсули не розкривати і не ділити!

Дорослим, особам літнього віку і дітям з масою тіла більше 45 кг:

- при інфекціях ЛОР-органів і дихальних шляхів, шкіри і м'яких тканин (окрім хронічної мігруючої еритеми) загальна доза азитроміцину становить 1500 мг: 500 мг (2 капсули за 1 прийом) на добу протягом 3-х днів;
- при мігруючій еритемі загальна доза азитроміцину становить 3 г: 1 раз на добу протягом 5 днів: 1-й день – 1 г (4 капсули по 250 мг за один прийом), з

2-го по 5-й день – по 500 мг (2 капсули по 250 мг за один прийом);

- при інфекціях, що передаються статевим шляхом загальна доза азитроміцину становить: 1 г одноразово (4 капсули по 250 мг за один прийом).

У разі пропуску прийому 1 дози препарату пропущену дозу слід прийняти якомога швидше, а наступні прийоми – з інтервалами в 24 години.

Пацієнти літнього віку

Людям літнього віку немає необхідності змінювати дозування препарату. Оскільки пацієнти літнього віку можуть входити до груп ризику щодо порушень електричної провідності серця, рекомендовано дотримуватися обережності при застосуванні азитроміцину, у зв'язку з ризиком розвитку серцевої аритмії та аритмії torsade de pointes.

Ниркова недостатність.

У пацієнтів з незначним порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації 10-80 мл/хв) немає необхідності змінювати дозування препарату. Азитроміцин необхідно з обережністю призначати пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв).

Печінкова недостатність.

Оскільки азитроміцин метаболізується у печінці і виводиться з жовчю, препарат не слід застосовувати пацієнтам із серйозними захворюваннями печінки. Досліджень, пов'язаних з лікуванням таких пацієнтів, які застосовують азитроміцин, не проводилося.

Діти

Дітям з масою тіла менше 45 кг не рекомендується призначати азитроміцин у вигляді капсул.

Передозування

При передозуванні азитроміцином можуть спостерігатися такі ж самі побічні реакції, як і при прийомі звичайних терапевтичних доз. Вони можуть включати діарею, нудоту, блювання, оборотну втрату слуху.

Лікування: прийом активованого вугілля та проведення симптоматичної терапії, спрямованої на підтримання життєвих функцій організму.

Побічні реакції

Зазвичай азитроміцин переноситься добре. При прийомі препаратів азитроміцину відмічалися наступні побічні реакції.

З боку серцево-судинної системи: повідомлялося про випадки виникнення відчуття серцебиття, пальпітації, пароксизмальних шлуночкових тахікардій типу «пірует», аритмій, включаючи шлуночкові тахікардії і розвиток артеріальної гіпотензії.

З боку травного тракту: сухість у роті, виразки у ротовій порожнині, гіперсекреція слини, відрижка, дисфагія, нудота, діарея, біль у животі, метеоризм, блювання, диспепсія, гастрит, запор, псевдомембранозний коліт, панкреатит, зміни кольору язика.

З боку гепатобіліарної системи: гепатит, порушення функції печінки, виникнення печінкової недостатності, що рідко призводить до летального наслідку, фульмінантний та некротичний гепатит, холестатична жовтяниця.

Неврологічні порушення: запаморочення, головний біль, парестезії, дисгевзія, гіпестезія, сонливість, безсоння, непритомність, судоми, психомоторна гіперактивність, аносмія, агевзія, паросмія, міастенія гравіс.

Психічні порушення: нервозність, тривожне збудження, агресивність та тривога, неспокій, делірій, галюцинації.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: порушення слуху, включаючи глухоту, дзвін у вухах, вертиго.

З боку органів зору: порушення зору.

З боку системи крові та лімфатичної системи: нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія

З боку органів дихання: диспное, носова кровотеча, пневмонія, фарингіт, порушення функції дихання, риніт.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: висипання, свербіж, дерматит, сухість шкіри, гіпергідроз, синдром Стівенса-Джонсона, фоточутливість, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, поліморфна еритема.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: біль у суглобах, остеоартрит, міалгія, біль у спині, біль у ший.

З боку сечовидільної системи: дизурія, біль у нирках, гостра ниркова недостатність та інтерстиціальний нефрит.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: маткова кровотеча, тестикулярні порушення.

Інфекції та інвазії: кандидоз, в тому числі кандидоз ротової порожнини; вагінальна інфекція; грибова інфекція, бактеріальна інфекція, гастроентерит.

Алергічні реакції: підвищена чутливість, анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк.

Системні порушення: підвищена втомлюваність, анорексія, біль у грудях, набряки, нездужання, астенія, припливи, набряк обличчя, гіпертермія, біль, периферичний набряк.

Зміни з боку лабораторних показників: лімфоцитопенія, еозинофілія, підвищення рівня базофілів, підвищення рівня моноцитів, підвищення рівня нейтрофілів, підвищення рівня тромбоцитів, зниження рівня гематокриту, зменшення кількості бікарбонатів крові, підвищення аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, бікарбонату, відхилення рівня натрію, підвищення білірубіну, креатиніну та сечовини в крові, підвищення рівня хлориду, глюкози, а також зміни рівня калію у крові, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка

По 6 капсул у блістері, 1 блістер у пачці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).