

sulfametoxazol + trimetoprima

EMS S/A

Suspensão

200 + 40 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

sulfametoxazol + trimetoprima

"Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999".

**Agente quimioterápico com duplo mecanismo de ação e propriedades bactericidas.
Antibacteriano para uso sistêmico.**

APRESENTAÇÕES

sulfametoxazol + trimetoprima suspensão (5 mL) de 200 mg + 40 mg em frasco com 50 mL, 100mL , 50mL + COP e 100mL + COP.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 6 SEMANAS DE VIDA

COMPOSIÇÃO

Cada 5 mL de sulfametoxazol + trimetoprima suspensão contém:

sulfametoxazol.....200 mg
trimetoprima.....40 mg

Excipientes: carmelose sódica + celulose microcristalina, polissorbato 80, simeticona, sacarina sódica, propilparabeno, metilparabeno, glicerol, essência de cereja, essência de caramelo, corante vermelho de bordeaux, ciclamato de sódio, álcool etílico, ácido cítrico e água purificada.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar ao seu médico.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

O **sulfametoxazol + trimetoprima** é indicado para o tratamento de infecções causadas por microrganismos sensíveis, como certas infecções respiratórias, gastrintestinais, renais e do trato urinário, genitais (feminino e masculino), da pele, entre outros tipos de infecções.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O **sulfametoxazol + trimetoprima** é um quimioterápico (medicamento sintetizado em laboratório para combater microrganismos ou a multiplicação desordenada de células), com propriedades bactericidas (capaz de matar bactérias) e duplo mecanismo de ação.

O **sulfametoxazol + trimetoprima** contém dois compostos ativos, que agem sinergicamente (ação conjunta, em que uma substância potencializa a outra), inibindo dois passos consecutivos da formação de uma substância necessária aos microrganismos, que não conseguem mais se desenvolver.

A ação medicamentosa de **sulfametoxazol + trimetoprima** começa logo após a primeira dose. No entanto, os microrganismos não são eliminados de imediato. Por isso, mesmo que alguns sintomas, como febre, dor, etc. desapareçam, é necessário continuar o tratamento pelo período estabelecido pelo seu médico.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O **sulfametoxazol + trimetoprima** não deve ser utilizado em pacientes com doença grave no fígado ou no rim quando não se puder determinar regularmente a concentração do fármaco no sangue. Também está contraindicado aos pacientes com alergia à sulfonamida ou à trimetoprima ou a qualquer um dos componentes da formulação.

O **sulfametoxazol + trimetoprima** não deve ser utilizado em combinação com dofetilida (medicamento contra arritmias do coração) (vide item *O que devo saber antes de usar este medicamento? – Interações medicamentosas*).

Este medicamento é contraindicado para prematuros e recém-nascidos durante as primeiras seis semanas de vida.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Deve-se ter cuidados especiais com pacientes idosos e com problemas no rim e no fígado, nos quais há maior probabilidade de ocorrer efeitos indesejáveis relacionados à dose ou à duração do tratamento. Em pacientes idosos ou com história de deficiência de ácido fólico ou insuficiência renal, podem ocorrer alterações hematológicas (no sangue) indicativas de deficiência de ácido fólico. Essas alterações são reversíveis administrando-se ácido folínico.

Para diminuir esses efeitos, recomenda-se que a duração do tratamento seja a menor possível para o paciente idoso. Em caso de comprometimento renal, a dose deve ser ajustada. Pacientes em uso prolongado devem fazer exames de sangue e urina regularmente.

O tratamento deve ser descontinuado imediatamente caso você observe sinais de aparecimento de erupção cutânea ou qualquer outra reação adversa grave.

O **sulfametoxazol + trimetoprima** deve ser administrado com cautela em pacientes com história de alergia e asma brônquica.

O **sulfametoxazol + trimetoprima** não deve ser utilizado por pacientes com sérias alterações hematológicas (no sangue) nem por pacientes portadores de deficiência de G6PD (desidrogenase de glicose-6-fosfato), a não ser em casos de absoluta necessidade e em doses mínimas.

Como com todos os medicamentos que contêm sulfonamidas (como o sulfametoxazol), deve-se ter cautela com pacientes com porfiria (doença que apresenta irregularidade no metabolismo da hemoglobina, pigmento responsável pela cor vermelha do sangue) ou disfunção da tireoide.

Gravidez e lactação:

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Você deve informar ao seu médico caso ocorra gravidez durante o tratamento ou logo após o seu término. Uma vez que **sulfametoxazol + trimetoprima** atravessam a barreira placentária, eles podem vir a interferir no metabolismo humano do ácido fólico, devendo ser usado na gestação somente se o risco para o feto for justificado pelo benefício para a gestante. Caso haja necessidade de uso, toda gestante deve receber concomitantemente 5 a 10 mg de ácido fólico diariamente. Deve-se evitar o uso de **sulfametoxazol + trimetoprima** no último trimestre de gestação, a não ser que não exista nenhuma alternativa, devido ao risco do recém-nascido apresentar problemas neurológicos devido ao acúmulo de bilirrubina no cérebro (kernicterus).

Os dois compostos de **sulfametoxazol + trimetoprima** são excretados pelo leite, devendo-se levar em consideração os riscos já citados acima. Informe ao seu médico se está amamentando. Este medicamento não deve ser utilizado durante a amamentação, exceto sob orientação médica.

Até o momento, não há informações de que **sulfametoxazol + trimetoprima** possa causar *doping*.

Em caso de dúvida, consulte seu médico.

Interações medicamentosas

Devido à possibilidade de interação medicamentosa, você deve ter cautela com o uso concomitante de **sulfametoxazol + trimetoprima** e os medicamentos ou substâncias descritos abaixo:

– diuréticos (medicamentos que aumentam a quantidade de urina eliminada) e digoxina (medicamento para o coração);

– medicamentos para doenças do sistema nervoso: depressores do sistema nervoso central, como, por exemplo, antidepressivos e fenitoína;

– medicamentos que contêm em sua fórmula: amantadina ou memantina (medicamento antiviral, também utilizado em doenças neurológicas que causam dificuldade de movimentação, como Parkinson), antidiabéticos orais, ciclosporina (usada em transplante, por exemplo), indometacina (usada em doenças reumatológicas, por exemplo), metotrexato (usado em doenças reumatológicas, por exemplo), pirimetamina (usada em infecções, como toxoplasmose, por exemplo) e varfarina (anticoagulante).

Há evidências de que a trimetoprima interage com a dofetilida, portanto, **sulfametoxazol + trimetoprima** não deve ser administrado em combinação com este fármaco.

A exposição sistêmica a medicamentos metabolizados pelas enzimas do fígado (citocromo p450 2C8) pode aumentar quando administrado com trimetoprima (TMP) e sulfametoxazol (SMZ). Exemplos incluem paclitaxel (oncológico), amiodarona (usado em arritmias cardíacas), dapsona (usado em doenças de pele), repaglinida, rosiglitazona e pioglitazona (usados em diabetes).

Interações farmacodinâmicas e interações de mecanismo indefinido

A administração em conjunto com a clozapina (usado em esquizofrenia), uma substância conhecida por ter um grande potencial para causar agranulocitose (diminuição dos glóbulos brancos), deve ser evitada. Zidovudina (medicamento antirretroviral), e menos comumente TMP e SMZ, é conhecido por induzir alterações no sangue. Por conseguinte, há potencial para um efeito farmacodinâmico aditivo. Os pacientes que recebem TMP e SMZ e zidovudina devem ser monitorados quanto à toxicidade no sangue, e pode ser necessário ajuste de dose.

A administração em conjunto com azatioprina ou mercaptopurina (medicamentos imunomoduladores) pode aumentar o risco de eventos adversos no sangue, particularmente em pacientes que recebem TMP e SMZ por um período prolongado, ou que estão em um risco aumentado de deficiência de ácido fólico. Portanto, alternativas para TMP e SMZ devem ser consideradas para pacientes recebendo azatioprina ou mercaptopurina.

Se TMP e SMZ é usado em combinação com azatioprina ou mercaptopurina, os pacientes devem ser monitorados quanto à toxicidade no sangue.

Devido aos efeitos poupadões de potássio de TMP e SMZ, cuidado deve ser tomado quando TMP e SMZ é administrado com outros agentes que aumentam o potássio sérico, tais como inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina. Recomenda-se monitoramento frequente do potássio sérico, especialmente em pacientes com distúrbios de potássio subjacentes (pessoas que já possuem distúrbios do potássio), insuficiência renal, ou pacientes que receberam uma alta dose de TMP e SMZ.

Interferência em exames de laboratório

O **sulfametoxazol + trimetoprima** especialmente o componente TMP, pode interferir na dosagem do metotrexato sérico, dependendo da técnica utilizada para medição do fármaco.

A presença de TMP e SMZ pode também interferir na dosagem de creatinina, ocasionando aumento de cerca de 10% nos valores da faixa de normalidade.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

O **sulfametoxazol + trimetoprima** deve ser mantido à temperatura ambiente (15 à 30 °C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

O **sulfametoxazol + trimetoprima** apresenta suspensão homogênea, de cor rosa, odor e sabor de cereja, isento de partículas e material estranho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A suspensão de **sulfametoxazol + trimetoprima** deve ser administrada por via oral, pela manhã e à noite, de preferência após uma refeição, e com quantidade suficiente de líquido.

O frasco de suspensão deve ser agitado antes da administração.

A posologia deve ser orientada pelo seu médico, de acordo com a sua doença. No entanto, as doses usualmente recomendadas para a suspensão de **sulfametoxazol + trimetoprima** são:

Crianças abaixo de 12 anos:

de 6 semanas a 5 meses: 2,5 mL da suspensão (5 mL) de 200 mg + 40 mg a cada 12 horas.
de 6 meses a 5 anos: 5 mL da suspensão a cada 12 horas.
de 6 a 12 anos: 10 mL da suspensão a cada 12 horas.

A posologia acima indicada corresponde, aproximadamente, a dose diária média de 6 mg de trimetoprima e 30 mg de sulfametoxazol por kg de peso. Em infecções graves a dosagem recomendada pode ser aumentada em 50%.

Adultos e crianças a partir de 12 anos:

Dose habitual: 20 mL da suspensão a cada 12 horas.

Dose mínima e dose para tratamento prolongado (mais de 14 dias): 10 mL da suspensão a cada 12 horas.

Dose máxima (casos especialmente graves): 30 mL da suspensão a cada 12 horas.

Duração do tratamento

Em infecções agudas, **sulfametoxazol + trimetoprima** deve ser administrado por, pelo menos, cinco dias ou até que o paciente esteja sem presença de sintomas por, pelo menos, dois dias. Se a melhora clínica não for evidente após sete dias de tratamento, o paciente deve ser reavaliado.

Esquemas de tratamento especiais são recomendados em determinadas doenças e condições clínicas dos pacientes. O seu médico saberá identificar essas situações e adotar o esquema de doses adequado.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você esquecer de tomar alguma das doses prescritas, espere até o horário da dose seguinte e retorne ao seu esquema de tratamento habitual. Não tome uma dose dobrada para compensar a que você esqueceu.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Nas doses recomendadas, **sulfametoxazol + trimetoprima** é geralmente bem tolerado. Os efeitos colaterais mais comuns são erupções cutâneas e distúrbios gastrintestinais.

Entretanto, efeitos colaterais adicionais já foram descritos em frequência variável nos pacientes expostos à medicação. As categorias utilizadas como padrões de frequência (número de eventos relatados / número de pacientes expostos à medicação) são as seguintes:

Muito comum \geq 1/10; comum \geq 1/100 e < 1/10; incomum \geq 1/1.000 e < 1/100; raro \geq 1/10.000 e < 1/1.000; e muito raro < 1/10.000.

Efeitos adversos relatados nos pacientes tratados com trimetoprima + sulfametoxazol:

– Infecções e infestações

Muito raro: infecções fúngicas, como candidíase (às vezes chamada de “sapinho”), têm sido relatadas.

– Desordens hematológicas e do sistema linfático

Raro: a maioria das alterações hematológicas observadas tem sido discreta, assintomática e reversível com a suspensão da medicação. As alterações mais comumente observadas foram leucopenia (redução dos glóbulos brancos do sangue), neutropenia (redução de um dos tipos de glóbulos brancos, responsável pelo combate às bactérias) e trombocitopenia (redução das plaquetas que auxiliam na coagulação do sangue).

Muito raro: agranulocitose (redução extrema dos granulócitos, subgrupo específico de glóbulos brancos), anemia (megaloblástica, hemolítica/autoimune, aplástica) (falta de glóbulos vermelhos no sangue por falta de produção na medula óssea, por destruição ou funcionamento inadequado das hemácias existentes), meta-hemoglobinemia (hemoglobina defeituosa), pancitopenia (redução de todas as células do sangue) ou púrpura (lesões hemorrágicas, que aparecem na pele e, eventualmente, em outros órgãos, decorrentes de falta de plaquetas).

– Desordens do sistema imune

Muito raro: assim como qualquer outra droga, reações alérgicas podem ocorrer em pacientes que são hipersensíveis aos componentes da medicação, por exemplo: febre, edema angioneurótico (inchaços súbitos em partes do corpo, acompanhados ou não de urticária), reações anafilactoides (reações que lembram anafilaxia, porém com mecanismo diferente; podem cursar com inchaços, reações cutâneas, coceira, dificuldade para respirar e dores abdominais), reações de hipersensibilidade (reações tipo

alérgicas) e doença do soro (reação mais tardia, com febre, coceira, dores nas articulações e, eventualmente, lesões renais). Infiltrados pulmonares (alterações nos pulmões identificadas em radiografias), tais como ocorrem em alveolite (inflamação dos alvéolos, pequenos “sacos” que se enchem de ar durante a respiração) alérgica (provocada por alergia) ou eosinofílica (por um tipo de glóbulo branco relacionado a alergias ou infestações por vermes), têm sido relatados. Estes podem se manifestar por meio de sintomas como tosse ou respiração ofegante. Se tais sintomas aparecerem ou, inexplicavelmente, piorarem, o paciente deve ser reavaliado e a descontinuação da terapia com **sulfametoxazol + trimetoprima** ser considerada.

Casos de periarterite nodosa (doença reumatólogica, em que existe inflamação das artérias com necrose) e miocardite (inflamação do músculo do coração) alérgica têm sido relatados.

– Desordens metabólicas e nutricionais

Muito raro: altas doses de TMP, como as usadas em pacientes com pneumonia por *Pneumocystis carinii*, induzem a um progressivo, mas reversível, aumento da concentração de potássio sérico em um número substancial de pacientes. Mesmo doses recomendadas de TMP podem causar hipercalemia (elevação do potássio no sangue), quando administradas em pacientes com doenças subjacentes do metabolismo do potássio, insuficiência renal ou que estejam recebendo drogas que provocam hipercalemia. É indicado monitoramento rigoroso do potássio sérico nestes pacientes. Casos de hiponatremia (redução do sódio no sangue) foram relatados. Casos de hipoglicemia (redução da glicose no sangue) em pacientes não diabéticos tratados com SMZ-TMP têm sido relatados, geralmente após poucos dias de tratamento. Pacientes com função renal comprometida, doença hepática (do fígado), desnutrição ou recebendo altas doses de SMZ-TMP, apresentam risco especial.

– Desordens psiquiátricas

Muito raro: casos isolados de alucinações têm sido relatados.

– Desordens do sistema nervoso

Muito raro: neuropatia (afecção dos nervos) (incluindo neurite periférica – inflamação dos pequenos ramos nervosos das extremidades), parestesia (sensibilidade alterada de uma região do corpo, geralmente com formigamento ou dormência), uveíte (inflamação de uma das camadas do olho), meningite asséptica (inflamação das meninges, revestimento do cérebro, não provocada por germes) ou sintomas semelhantes à meningite, ataxia (falta de coordenação de movimento), convulsões (ataques em que a pessoa se debate), vertigem (sensação de perda de equilíbrio ou tontura rotatória, com ilusão de movimento) e tinido (zumbido ou outras sensações de barulho dentro da cabeça) foram relatados.

– Efeitos colaterais gastrintestinais

Comum: náusea (com ou sem vômito).

Raro: estomatite (inflamação na mucosa da boca), glossite (inflamação na língua) e diarreia.

Muito raro: enterocolite pseudomembranosa (um tipo de inflamação intestinal, geralmente provocada pela multiplicação exagerada de alguns tipos de bactéria).

Casos de pancreatite aguda têm sido relatados, sendo que vários destes pacientes tinham doenças graves, incluindo pacientes portadores de AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida).

– Desordens hepatobiliares

Muito raro: necrose hepática (morte das células do fígado), hepatite (inflamação do fígado), colestase (redução de eliminação da bile), elevação de bilirrubinas (produtos do metabolismo do fígado que devem ser eliminados pela bile) e transaminases (enzimas contidas nas células do fígado, cujo aumento denota destruição das células) e casos isolados de síndrome de desaparecimento do ducto biliar (que leva a bile da vesícula até o intestino) têm sido relatados.

– Desordens cutâneas e subcutâneas

Comum: múltiplas reações na pele têm sido relatadas, geralmente leves e rapidamente reversíveis após suspensão da medicação.

Muito raro: como ocorre com muitas outras drogas que contêm sulfonamidas, o uso de **sulfametoxazol + trimetoprima** tem, em raros casos, sido relacionado à fotossensibilidade (lesões de pele semelhantes a queimaduras, que aparecem quando a pessoa é exposta ao sol), eritema multiforme (lesões de pele de vários tipos ao mesmo tempo), síndrome de Stevens-Johnson (reação inflamatória grave de pele e também das mucosas, levando à formação de vesículas e bolhas) necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell – reação semelhante à anterior, em que existe grande descamação da pele), erupção cutânea medicamentosa

com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) (lesões na pele associadas a alterações nas células brancas do sangue e sintomas generalizados) e púrpura de Henoch-Schönlein (lesões hemorrágicas decorrentes de reações alérgicas).

– Desordens do sistema musculoesquelético, do tecido conjuntivo e dos ossos

Muito raro: casos de artralgia (dores nas articulações), mialgia (dores musculares) e casos isolados de rabdomiólise (necrose das células dos músculos) foram relatados.

– Desordens do sistema renal e urinário

Muito raro: casos de comprometimento da função renal, nefrite intersticial (inflamação dos rins), elevação do nitrogênio ureico sanguíneo, elevação da creatinina sérica substâncias de eliminação renal, usadas para avaliar o funcionamento dos rins) e cristalúria (concentração aumentada de cristais na urina) foram reportados. Sulfonamidas, incluindo **sulfametoxazol + trimetoprima**, podem induzir o aumento da diurese (quantidade de urina), particularmente em pacientes com edema de origem cardíaca.

Segurança de sulfametoxazol + trimetoprima em pacientes infectados pelo HIV

Os pacientes portadores de HIV têm o espectro de possíveis eventos adversos similar ao espectro dos pacientes não infectados. Entretanto, alguns eventos adversos podem ocorrer com frequência maior e com quadros clínicos diferenciados nesta população.

Essas diferenças relacionam-se aos seguintes sistemas:

– Desordens hematológicas e do sistema linfático

Muito comum: leucopenia (redução de glóbulos brancos do sangue), granulocitopenia (redução dos granulócitos do sangue) e trombocitopenia (redução das plaquetas do sangue).

– Desordens metabólicas e nutricionais

Muito comum: hipercalemia (aumento do potássio no sangue).

Incomum: hiponatremia (redução do sódio no sangue) e hipoglicemia (redução da glicose ou do açúcar no sangue).

– Desordens gastrintestinais

Muito comum: anorexia (perda de apetite), náusea com ou sem vômito, ediarreia.

– Desordens hepatobiliares

Elevação de transaminases (enzimas normais das células do fígado que aumentam no sangue quando essas células são destruídas).

– Desordens cutâneas e subcutâneas

Muito comum: maculopapular rash (lesões de pele constituídas de manchas vermelhas e pequenos nódulos), geralmente com prurido (coceira).

– Desordens em geral e condições do local de administração

Muito comum: febre, geralmente associada à erupção maculopapular.

Em ordem de frequência, encontramos efeitos gastrintestinais (náuseas, lesões na boca, diarreia), reações de pele e zumbidos nos ouvidos, que desaparecem com a suspensão do tratamento. **sulfametoxazol + trimetoprima** pode aumentar a produção de urina em pacientes com edema de origem cardíaca.

Alterações no exame de sangue também podem surgir de forma leve e sem sintomas, desaparecendo com a suspensão do tratamento.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Em caso de ingestão aguda (rápida e intensa) de doses excessivas, intencional ou accidentalmente, podem ocorrer os seguintes sintomas: náuseas, vômito, diarreia, cefaleia, vertigens, tontura e distúrbios mentais e visuais. Nessa situação, deve-se provocar vômito rapidamente, para eliminar a maior quantidade possível do medicamento ingerido.

Em caso de superdose crônica (ingestão de quantidade maior que a indicada, por longo período), podem ocorrer alterações no sangue.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – Dizeres Legais

MS – 1.0235.1048

Farm. Resp.: Dr. Ronoel Caza de Dio – CRF – SP nº. 19.710

EMS S/A

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, s/nº, Km 08

Chácara Assay – Hortolândia - SP - CEP 13186-901

CNPJ: 57.507.378/0003-65

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA



www.ems.com.br



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-----	-----	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	1º Submissão	VP / VPS	200mg + 40mg em frasco com 50 mL, 100mL , 50mL + COP e 100mL + COP.