

**triancinolona acetona + sulfato de neomicina +
gramicidina + nistatina**

EMS S/A

Pomada

1,0 mg/g + 2,5 mg/g + 0,25 mg/g + 100000 UI/g

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

triancinolona acetonida + sulfato de neomicina + gramicidina + nistatina

“Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999.”

APRESENTAÇÃO:

Pomada 1,0 mg/g + 2,5 mg/g + 0,25 mg/g + 100000 UI/g em bisnaga de 30 g.

USO TÓPICO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada g da pomada contém:

| | |
|------------------------------|-----------|
| triancinolona acetonida..... | 1,0 mg |
| sulfato de neomicina*..... | 4,167 mg |
| gramicidina..... | 0,25 mg |
| nistatina..... | 100000 UI |
| excipientes** q.s.p..... | 1 g |

*equivalente a 2,500 mg de neomicina base.

**polietileno e petrolato líquido.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A triancinolona acetonida + sulfato de neomicina + gramicidina + nistatina é indicada para o alívio das manifestações inflamatórias e pruriginosas¹ de dermatoses², com probabilidade de tornarem-se ou já estarem infectadas.

¹ CID L29 Prurido

² CID L01.1 Impetiginização de outras dermatoses

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A combinação de antimicrobianos e glicocorticoides em terapia dermatológica tópica é a mais útil, efetiva e importante medida terapêutica em muitas desordens inflamatórias da pele. O papel dos microorganismos na patogênese das reações alérgicas e tóxicas da pele, assim como a sensibilização auto autóloga (doenças autoimunes) e substâncias estranhas (por exemplo, medicamentos), parecem bem estabelecidas.³

Na terapia tópica antiinflamatória de lesões de pele, os glicocorticoides têm se tornado os mais amplos compostos utilizados. Uma grande proporção das preparações dermatológicas contém glicocorticoides, pois estes compostos são inodoros e incolores, razoavelmente bem absorvidos e bem tolerados, mesmo em peles inflamadas e introduzem uma extensiva e mais favorável – mesmo se apenas sintomática – ação numa variedade de dermatoses. Efeitos não desejáveis dos glicocorticoides em terapia externa são apenas raramente encontrados.³

Corticosteroides tópicos possuem atividade antiinflamatória, antipruriginosa e vasoconstritora. A associação percutânea de corticosteroides tópicos é determinada por muitos fatores incluindo o veículo, a integridade da barreira epidérmica e o uso de curativos oclusivos. Corticosteroides tópicos podem ser absorvidos pela pele normal. Inflamação e ou outras doenças na pele podem aumentar a absorção percutânea.^{4,5}

Quando antimicrobianos e glicocorticoides são combinados em aplicações tópicas, 2 ações divergentes ocorrem nas bactérias e leveduras. Os antimicrobianos inibem o metabolismo, crescimento e duplicação; os glicocorticoides prejudicam os mecanismos de defesa antimicrobiana do organismo; além do mais, glicocorticoides em baixas concentrações estimulam o metabolismo bacteriano, promovendo o crescimento e duplicação.

Em alguns momentos, antimicrobianos e glicocorticoides têm os mesmos alvos: enzimas e estruturas ou função da membrana. Nestas áreas-alvos, através de mecanismos competitivos, interações posteriores parecem possíveis. Estas interações podem ser detectadas por estudos *in vitro*.³

Nistatina e gramicidina agem ligando-se aos esteroides nas membranas celulares de espécies sensíveis resultando numa mudança na permeabilidade da membrana e o consequente extravazamento dos componentes intracelulares. Nistatina não mostra atividade contra bactérias, protozoários ou vírus. Gramicidina exerce sua atividade antibacteriana contra muitos organismos na membrana celular.^{5,6}

Neomicina exerce sua atividade antibacteriana contra um número de organismos gram-negativos inibindo a síntese proteica. Não é ativa contra *Pseudomonas aeruginosa* e espécies de bactérias gram-negativas podem desenvolver resistência.^{5,7}

A combinação entre a neomicina e a gramicidina é muito eficaz contra a maioria das bactérias gram-positivas e gram-negativas, presentes em dermatoses. Eles são microorganismos potencialmente sensíveis a triancinolona acetonida + sulfato de neomicina + gramicidina + nistatina.

Aeróbios Gram-negativos: *Klebsiella spp*, *Serratia spp*, *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp*, *Haemophilus spp* e *Acinetobacter spp*.

Gram-positivos: *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus faecalis* e *Nocardia asteroides*, além de ser ativa contra micobactérias.

Leveduras e fungos: *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondi*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *Torulopsis glabrata*, *Tricophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*.

Dois importantes estudos avaliaram o uso de associações entre medicamentos no tratamento tópico de dermatoses.

Zaias et al² avaliaram 293 pacientes que apresentaram candidíase cutânea, em um estudo comparativo, paralelo, duplo-cego. Setenta e seis pacientes receberam a associação nistatina/ triancinolona/ neomicina/ gramicidina (NTNG), 99 pacientes receberam nistatina + triancinolona (NT), 49 pacientes receberam nistatina sozinha, 51 pacientes receberam triancinolona sozinha e 18 pacientes receberam placebo. A aplicação foi feita duas vezes ao dia por, no máximo, 25 dias. Os pacientes graduaram os sintomas de acordo com os critérios: nenhum, leve, moderado e severo. Os sintomas avaliados foram: prurido, queimação, dor, eritema, máculas, pápulas, vesículas, bolhas, pústulas, descamação, edema, fissuras, erosão, ulceração, lesões satélites e pigmentação.

A candidíase foi classificada como leve em 19 pacientes (6%), moderadamente severa em 199 (68%) e severa em 75 (26%). Dos 293 pacientes, 120 (41%) tinham isolados de bactérias piogênicas (*Staphylococcus* coagulase-positiva, *Streptococcus pyogenes* beta-hemolítico, *Streptococcus sp.*, *Streptococcus* hemolítico e *Pseudomonas aeruginosa*).

Os maiores efeitos benéficos (pacientes clinicamente curados mais os com melhoras visíveis) foram produzidos pelas associações NTNG e NT; triancinolona e placebo produziram o mínimo de melhora. O grupo com NTNG teve o mais precoce início de cura e tanto o grupo de NTNG e NT tiveram taxas de cura significativamente maiores do que os grupos com triancinolona e placebo ($p < 0,05$).

Quanto à mudança na classificação de severidade clínica do pré-tratamento para o final, os maiores graus de melhora foram encontrados novamente nos grupos com NTNG e NT e triancinolona e placebo foram os mesmos efeitos.

Oitenta e dois por cento dos pacientes com isolados bacterianos foram curados ou apresentaram melhora significativa após tratamento com NTNG, comparado com 60% que apresentaram um grau significativo de melhora após tratamento com NT.

Pacientes no grupo do NTNG apresentaram uma rápida resposta ao tratamento, que não foi observada em nenhum outro grupo de tratamento. A taxa de cura após uma semana de tratamento foi significativamente maior ($p < 0,05$) para os pacientes no grupo tratado com

NTNG (39,3%) do que naqueles do grupo tratados com NT (14,3%) ou no grupo da triancinolona (8,7%). Após duas semanas de tratamento, 64,3% dos pacientes no grupo tratados com NTNG estavam curados, o que foi significativamente maior do que as taxas de cura nos grupos tratados com nistatina, triancinolona e placebo.

Melhora na severidade clínica geral entre os pacientes com isolados bacterianos clinicamente significativos foi maior e mais rápida entre os pacientes usando NTNG.

Dos 331 pacientes originalmente incluídos neste estudo, 9 não completaram o estudo e não puderam ser incluídos na avaliação de reações adversas; 3 (1%) relataram reações adversas: 1 paciente tratado com NTNG desenvolveu pápulas eritematosas severas e foi descontinuado do estudo; um paciente tratado com NT desenvolveu erupção acneiforme e um paciente tratado com triancinolona apresentou queimação local após a aplicação desta medicação.

Os autores concluíram que este estudo supriu a primeira evidência persuasiva da eficácia superior da combinação de medicações sobre seus componentes em candidíase cutânea.

Marples et al avaliaram a utilização de uma combinação antifúngica tópica com antibacteriano tópica em processos infecciosos com *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans* e demonstraram que a falta de qualquer um destes componentes reduz a eficácia do composto completo e o esteroide tópico diminui a lesão sem interferir com a proliferação de bactérias.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A triancinolona acetona + sulfato de neomicina + gramicidina + nistatina pomada contém um corticosteroide tópico sintético, o triancinolona acetona; o antifúngico nistatina e os antibióticos sulfato de neomicina e gramicidina.

Propriedades Farmacodinâmicas

Os corticosteroides tópicos têm em comum ação antiinflamatória, antipruriginosa e vasoconstritora. O mecanismo de ação dos corticosteroides não é claro. Vários métodos laboratoriais, incluindo ensaios vasoconstritores são usados para comparar e prever potências e/ou eficácias clínicas dos corticosteroides tópicos. Existem algumas evidências que sugerem a existência de uma reconhecida correlação entre a potência vasoconstritora e a eficácia terapêutica no homem.

A nistatina age pela ligação aos esteroides na membrana celular de espécies sensíveis resultando na alteração da permeabilidade da membrana e a subsequente perda de componentes intracelulares.

Em repetidas subculturas com níveis crescentes de nistatina, *Candida albicans* não desenvolveu resistência à nistatina. Geralmente não se desenvolve resistência à nistatina durante a terapia.

A nistatina não exibe atividade contra bactérias, protozoários, ou vírus.

A neomicina exerce sua atividade bacteriana contra um número de organismos Gram-negativos pela inibição da síntese de proteína. Não é ativa contra *Pseudomonas aeruginosa* e pode ocorrer o desenvolvimento de cepas resistentes de bactérias Gram-negativas.

A gramicidina exerce sua atividade antibacteriana contra muitos organismos Gram-positivos pela alteração da permeabilidade da membrana celular.

Propriedades Farmacocinéticas

A extensão da absorção percutânea dos corticosteroides tópicos é determinada por vários fatores incluindo o veículo, a integridade da barreira epidérmica e o uso de curativos oclusivos.

Os corticosteroides tópicos podem ser absorvidos pela pele normal intacta. Inflamações e/ou outros processos na pele aumentam a absorção percutânea (ver 6. POSOLOGIA).

Uma vez absorvido através da pele, os corticosteroides tópicos são controlados através de etapas farmacocinéticas semelhantes aos corticosteroides administrados sistemicamente. Os corticosteroides ligam-se às proteínas plasmáticas em vários graus. Os

corticosteroides são metabolizados primariamente no fígado e então excretados via renal. Alguns dos corticosteroides tópicos e seus metabólitos são também excretados na bile.

A nistatina e a gramicidina não são absorvidos pela pele ou membranas mucosas intactas.

A neomicina pode ser absorvida através da pele inflamada. Uma vez absorvida, é rapidamente eliminada de forma inalterada através dos rins. Sua meia-vida é de 2 a 3 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

triancinolona acetona + sulfato de neomicina + gramicidina + nistatina é contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade aos componentes das formulações e naqueles pacientes com lesões de tuberculose e infecções virais tópicas ou sistêmicas (por exemplo: varicela, varicela e herpes simplex). A triancinolona acetona + sulfato de neomicina + gramicidina + nistatina é contraindicada também para uso oftalmológico ou nas otites externas de pacientes com perfuração timpânica, assim como em áreas com comprometimento circulatório expressivo.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Se ocorrer desenvolvimento de sensibilidade ou irritação, o uso tópico da triancinolona acetona + sulfato de neomicina + gramicidina + nistatina deve ser descontinuado e instituída terapia apropriada. Reações de hipersensibilidade aos componentes anti-infecciosos podem ser mascaradas pela presença de um corticosteroide.

Esta medicação não é para uso oftálmico.

Em razão do risco potencial de nefrotoxicidade e ototoxicidade, esta medicação não deve ser usada em paciente com danos cutâneos extensos ou outras condições em que é possível a absorção de neomicina. O uso do curativo oclusivo deve ser evitado devido ao aumento do risco de reações adversas de sensibilidade e do aumento da absorção percutânea em particular da triancinolona e neomicina.

Como em qualquer preparação antibiótica o seu uso prolongado pode resultar no crescimento de organismos resistentes incluindo outros fungos que não do grupo da Candida. Corticosteroides, além disso, podem aumentar as infecções microbianas. Portanto é essencial a observação constante do paciente. Na ocorrência de superinfecção devido a organismos resistentes, deve ser administrado concomitantemente terapia antimicrobiana adequada. Se não ocorrer prontamente uma resposta favorável, a aplicação deve ser descontinuada até a infecção estar devidamente controlada por outras medidas anti-infecciosas.

A absorção sistêmica de corticosteroides tópicos produziu supressão reversível do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), manifestações de Síndrome de Cushing, hiperglicemia e glicosúria em alguns pacientes. Condições que aumentam a absorção sistêmica, incluem a aplicação de esteroides mais potentes, uso sobre extensas áreas de superfície e uso prolongado. Portanto, paciente recebendo grande quantidade de esteroide tópico potente sob condições que possam aumentar a absorção sistêmica, devem ser avaliados periodicamente com relação a evidências de supressão do eixo HPA utilizando os testes do cortisol livre na urina e estimulação do ACTH e para a diminuição da homeostase térmica. Se ocorrer algumas destas condições uma tentativa deve ser feita para retirar a droga, reduzir a frequência da aplicação ou substituir por um esteroide menos potente.

A recuperação da função do eixo HPA e homeostase térmica é geralmente imediata e completa após a descontinuação do tratamento. Raras vezes, podem ocorrer sinais e sintomas de dependência de esteroide, requerendo corticosteroides sistêmicos complementares.

Carcinogênese, Mutagênese e Comprometimento da Fertilidade

Não foram realizados estudos prolongados de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico ou mutagênico ou possível efeito na fertilidade de machos e fêmeas.

Categoria de risco na gravidez: D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Efeitos Teratogênicos

Corticosteroides são geralmente teratogênicos em animais de laboratório, quando administrados sistemicamente em níveis de dosagem relativamente baixos. Os corticosteroides mais potentes mostram ser teratogênicos após aplicações dérmicas em animais de laboratório. Não há estudos bem controlados em mulheres grávidas sobre os efeitos teratogênicos de corticosteroides aplicados topicamente. Portanto, este medicamento deve ser usado na gravidez, apenas se o benefício justificar o risco potencial para o feto. Este medicamento não deve ser extensivamente usado em pacientes grávidas, em grandes quantidades ou por períodos prolongados de tempo.

Lactantes

É desconhecido se a administração tópica deste medicamento pode resultar em absorção suficiente para produzir quantidades detectáveis no leite materno. Corticosteroides administrados sistemicamente são secretados no leite materno em quantidades que provavelmente não causem um efeito nocivo para o lactente. Todavia deve-se ter cautela quando corticosteroides tópicos são administrados a mães que amamentam.

Uso pediátrico

O uso desta medicação sobre grandes superfícies ou por períodos prolongados de tempo em pacientes pediátricos podem resultar na absorção sistêmica suficiente para produzir efeitos sistêmicos.

Paciente pediátricos podem demonstrar susceptibilidade maior à supressão do eixo HPA e Síndrome de Cushing corticosteroide-tópico induzidos do que pacientes adultos, devido à maior proporção da área de superfície de pele sobre peso corporal.

A supressão do eixo HPA, Síndrome de Cushing e hipertensão intracraniana foram relatadas em crianças recebendo corticosteroides tópicos. (ver 9. REAÇÕES ADVERSAS/Pacientes Pediátricos).

A administração de corticosteroides tópicos a crianças deve ser limitada à quantidade mínima e por um período mínimo compatíveis com um regime terapêutico efetivo. Estes pacientes devem ser estritamente monitorados com relação aos sinais e sintomas de efeitos sistêmicos.

Uso geriátrico

Embora não exista informação específica comparando o emprego da triancinolona acetonida + sulfato de neomicina + gramicidina + nistatina em pacientes idosos com pacientes mais jovens, não se espera que estes medicamentos causem problemas ou efeitos adversos diferentes daqueles observados em pacientes mais jovens.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não é conhecida interação medicamentosa.

Testes laboratoriais

Se há uma perda de resposta terapêutica, esfregaços de KOH, culturas ou outros métodos de diagnósticos devem ser repetidos. Um teste de cortisol livre na urina e testes de estimulação do ACTH podem ser úteis na avaliação da supressão do eixo HPA devido ao corticosteroide.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar a bisnaga de triancinolona acetonida + sulfato de neomicina + gramicidina + nistatina tampada, à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

O prazo de validade da triancinolona acetonida + sulfato de neomicina + gramicidina + nistatina pomada é de 24 meses.

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

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

Para melhor conservação, o tubo deve ser armazenado no cartucho com a tampa para baixo.

Características físicas e organolépticas

A triancinolona acetonida + sulfato de neomicina + gramicidina + nistatina pomada é homogênea, de cor amarela, untuosa ao tato, isenta de grumos e impurezas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Aplicar sobre a área afetada 2 a 3 vezes ao dia. Uso tópico.

Não utilizar a triancinolona acetonida + sulfato de neomicina + gramicidina + nistatina nos olhos e ouvidos. Após o uso, fechar bem o tubo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas locais são infreqüentemente (Reação incomum: $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$) relatadas com corticosteroides tópicos (as reações estão listadas numa ordem decrescente aproximada de ocorrência): queimação, prurido, irritação, ressecamento, foliculite, hipertricose, erupções acneiformes, hipopigmentação, dermatite perioral, dermatite alérgica de contato, maceração da pele, infecção secundária, atrofia da pele, estrias e miliária.

A nistatina é bem tolerada mesmo com terapia prolongada. Foram observadas irritação e casos de dermatite de contato, reações retardadas de hipersensibilidade durante o uso de neomicina, sensibilização após uso prolongado, ototoxicidade e nefrotoxicidade quando da aplicação em grandes superfícies ou pele danificada e reações de sensibilidade à gramicidina.

Reações adversas – Pacientes pediátricos

Manifestações de supressão adrenal em pacientes pediátricos incluem retardamento do crescimento linear, retardamento no ganho de peso, baixos níveis de cortisol plasmáticos e ausência de resposta à estimulação do ACTH. Manifestações de hipertensão intracraniana incluem fontanelas protuberantes, cefaleias e papiledema bilateral.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Corticosteroides e neomicina aplicados topicamente podem ser absorvidos em quantidades suficientes para produzir efeitos sistêmicos (ver **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Tratamento: não há antídoto específico disponível, e o tratamento deve ser sintomático.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

11. REFERÊNCIAS

1. Marples, R.R., Reborá, A., Kligman, A.M.: Topical steroid-antibiotic combinations. *Arch. Dermatol.* 108: 237-240, 1973.
2. Zaias, N., et al.: Topical combination therapy for cutaneous candidiasis: a double-blind trial. *Curr. Therap. Res.* 29: 463-476, 1981.
3. Raab, W.P.: The interaction of corticosteroids and antimicrobial agents used in topical therapy. *Br. J. Derm.* 84: 582-589, 1971.
4. Dermatological Pharmacology. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Chren MM and Bickers DR; 1990, 8th edition, Chapter 65, pp. 1572-1576.
5. Chapter 52: 04.04, Antibiotics, Chapter 84:04.08, Antifungals. Chapter 84:06, Anti- Inflammatory Agents. In AHFS Drug Information, 1992, American Society of Hospital Pharmacists, Bethesda, MD.
6. Physicians' Desk Reference, 1992, Medical Economics Company, Inc., Montvale, NJ, p. 794.
7. Anti-infective Drugs, Aminoglycosides. The Merck Manual of Diagnosis Therapy, 5th edition, 1987, Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, NJ, Chapter 3; pp. 34-37.
8. Negm MM. Intracanal use of a corticosteroid-antibiotic compound for the management of posttreatment endodontic pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001 Oct;92(4):435-9.
9. Zaias N, McCormick G, Dilorenzo P, Kanof N, Schoch E, Schneiderman N. Topical combination therapy for cutaneous candidiasis: a double-blind trial. *Curr Ther Res.* 1981;29(3):463-76.
10. Koo SP, Bayer AS. Diversity in Antistaphylococcal Mechanisms among Membrane- Targeting Antimicrobial Peptides. *Infect Immun.* 2001;69(8):4916-22.

III) DIZERES LEGAIS

Registro MS nº. 1.0235.0650
Farm. Resp.: Dr. Ronael Caza de Dio
CRF-SP nº. 19.710

EMS S/A.

Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia – SP - CEP: 13.186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: 0800 – 191914

www.ems.com.br

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



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 de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 11/10/2013 | 0858512/13-1 | (10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA. | VP/VPS | Embalagem de 30g |
| 10/11/2014 | NA – Objeto de pleito de notificação eletrônica | (10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | Correção do valor correspondente de sulfato de neomicina no item Composição e adequação na restrição de uso e venda | VP/VPS | Embalagem de 30g |
| 15/05/2015 | - | (10452) – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? III) Dizeres Legais – Restrição de Uso | VP | Embalagem de 30g |
| | | | | | | | 2. Eficácia e Segurança III) Dizeres Legais – Restrição de Uso | VPS | |