

**PharmaScience**

**APETIVAN BC**

**PharmaScience Indústria Farmacêutica S.A**

**XAROPE**

**cloridrato de ciproheptadina 4 mg/5 mL + associações**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### Apetivan BC

cloridrato de ciproheptadina + associações

### APRESENTAÇÃO

Xarope de cloridrato de ciproheptadina 4 mg/5 mL + associações em embalagem contendo frasco com 240 mL.

### USO ORAL/USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

### COMPOSIÇÃO

Cada 5 mL do xarope contém:

|                                    |            |
|------------------------------------|------------|
| cloridrato de ciproheptadina ..... | 4 mg       |
| tiamina (vitamina B1) .....        | 0,6 mg*    |
| riboflavina (vitamina B2) .....    | 0,75 mg**  |
| piridoxina (vitamina B6) .....     | 0,67 mg*** |
| nicotinamida .....                 | 6,67 mg    |
| ácido ascórbico (vitamina C) ..... | 21,67 mg   |
| excipientes q.s.p. ....            | 5 mL       |

Excipientes: ácido cítrico, sorbitol, sacarose, metilparabeno, propilparabeno, aroma de laranja, propilenoglicol e água purificada.

\*Equivalente a 0,673 mg de cloridrato de tiamina. \*\*Equivalente a 1,025 mg de fosfato sódico de riboflavina. \*\*\*Equivalente a 0,814 mg de cloridrato de piridoxina

## II-INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Apetivan BC** é indicado como estimulante do apetite. Suplemento vitamínico e/ou mineral em dietas restritivas e inadequadas. Suplemento vitamínico e/ou mineral em idosos e para crianças em fase de crescimento.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Quatro homens e três mulheres voluntários da pesquisa com peso normal, participaram de um estudo de 18 dias, receberam ciproheptadina oral (4 mg) ou placebo em 09:30, 12:45 e 17:30 horas por dia. O consumo alimentar, desempenho e avaliações subjetivas foram medidos ao longo do dia. A interação entre o consumo de carboidratos e ciproheptadina foi examinada e demonstrou níveis variados de ingestão de carboidratos. Três condições de dieta foram testadas para 6 dias cada: uma dieta regular, um baixo-hidrato de carbono (alto teor de gordura) da dieta, e uma dieta rica em carboidratos. Placebo foi administrado nos dias 1, 2, 3 e 6, enquanto ciproheptadina foi dada nos dias 4 e 5 de cada condição de dieta. A ingestão calórica total diminuiu ( $p < 0,007$ ) quando os indivíduos receberam placebo e tinham acesso a uma dieta regular, de 2.500 kcal/dia (59% de carboidratos, 28% de gordura, 13% de proteína), e quando os indivíduos receberam placebo e tinham acesso à dieta de baixo carboidrato (hidrato de carbono de 40%, 43% de gordura, 17% de proteína). A ingestão calórica aumentou ( $p < 0,056$ ) quando os indivíduos receberam placebo e tinham acesso a uma dieta rica em carboidratos (70% de carboidratos, 19% de gordura, 11% de proteína). Ciproheptadina aumentou significativamente a ingestão diária total de calorias em 20%, para 3.000 kcal, apenas sob a condição dieta regular. O aumento da ingestão calórica foi devido a um aumento no número de vezes das ingestões alimentares sem uma mudança nos hábitos.<sup>1</sup>

Um outro estudo esclarece os efeitos do cloridrato de ciproheptadina, que é conhecida clinicamente para estimular o apetite e, conseqüentemente, aumentar o peso corporal, experimentos na forma aguda e crônica foram realizados. Nos experimentos crônicos, a ingestão de alimentos e o peso corporal de ratos jovens aumentaram significativamente pelo uso de ciproheptadina, assim conclui-se que a ciproheptadina pode ter efeito sobre a alimentação das crianças.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>COMER, S.D., HANEY, M., FISCHMAN, M.W., FOLTIN, R.W. Cyproheptadine Produced Modest Increases in Total Caloric Intake by Humans. *Physiol Behav.* 1997 Oct;62(4):831-9.

<sup>2</sup>OOMURA, Y., ONO, T., SUGIMORI, M., NAKAMURA, T. Effects of cyproheptadine on the feeding and satiety centers in the rat. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1973 Jul-Aug;1(4):449-59.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Ciproheptadina: é um anti-histamínico H<sub>1</sub>, possui também atividade anti-serotoninérgica, tem fraca atividade anticolinérgica e apresenta leves propriedades depressoras centrais. Seus diversos mecanismos de ação estão relacionados com o antagonismo competitivo com os mediadores químicos - histamina, serotonina e acetilcolina - pelos respectivos receptores. Usada na forma de cloridrato. Estimulante do apetite e supressor da cefaleia vascular. É bem absorvida por via oral, tendo início de ação em 15 a 60 minutos e efeito máximo em uma a duas horas. Duração de ação de 8 horas. Sofre biotransformação hepática e parcialmente renal. Excreção renal (40%) e pelas fezes (2 a 20%), principalmente na forma de metabólitos.

Vitamina B1: a tiamina combina-se com o trifosfato de adenosina (ATP), formando assim pirofosfato de tiamina, que atua como coenzima da descarboxilação de  $\alpha$ -cetoácidos e é essencial para o metabolismo de carboidratos. É utilizada na forma de nitrato ou cloridrato. Ela é rapidamente absorvida do trato gastrointestinal, principalmente no duodeno, exceto nas síndromes de má absorção; o álcool inibe sua absorção. A absorção máxima, por via oral, é de 8 a 15 mg por dia. Sofre biotransformação hepática. Não produz efeitos tóxicos quando administrada por via oral e o excesso é excretado rapidamente pela urina. É eliminada pela urina, quase inteiramente (80% a 96%) como metabólitos. O excesso é excretado nas formas íntegras e de metabólitos, também pela urina.

Vitamina B2: na mucosa intestinal é transformada em flavina mononucleotídeo (FMN) que, no fígado é convertido a flavina adenina dinucleotídeo (FAD). FMN e FAD atuam como coenzimas, que são necessárias para a respiração tecidual normal. A riboflavina participa também da ativação da piridoxina e conversão do triptofano em ácido nicotínico. Pode estar compreendida na manutenção da integridade dos eritrócitos. É também chamada de riboflavina. Ela é rapidamente absorvida do trato gastrointestinal, principalmente no duodeno; o álcool inibe sua absorção intestinal. A Vitamina B2 - riboflavina e seus metabólitos são distribuídos a todos os tecidos orgânicos e ao leite; pequena quantidade é absorvida no fígado, baço, rins e coração. Sua ligação a proteínas é moderada (60%). Sofre biotransformação, dando flavina mononucleotídeo na mucosa intestinal; este, no fígado, se converte em flavina adenina dinucleotídeo. A meia-vida, após a administração oral, é de 66 a 84 minutos. É eliminada pela urina, quase inteiramente como metabólitos; o excesso é excretado, em grande parte na forma íntegra, pela urina. Pequena porção é excretada pelas fezes.

Vitamina B6: nos eritrócitos a piridoxina é convertida ao fosfato de piridoxal e, em proporção menor, fosfato de piridoxamina, que atuam como coenzimas para diversas funções metabólicas que afetam a utilização de proteínas, lipídeos e carboidratos. No metabolismo de proteínas, participa da conversão de triptofano a ácido nicotínico ou serotonina; e desaminação, descarboxilação, transaminação e transulfuração de aminoácidos. No metabolismo de carboidratos, é responsável pela degradação do glicogênio a glicose-1-fosfato. Participa também da síntese do ácido amibutírico (GABA) dentro do sistema nervoso central e síntese do heme, bem como da conversão do oxalato a glicina. Como antídoto, a piridoxina aumenta a excreção de certos fármacos (isoniazida, por exemplo) que atuam como seus antagonistas. É também chamada de piridoxina. Ela é rapidamente absorvida do trato gastrointestinal, principalmente no jejuno; exceto em síndromes de má absorção. A piridoxina não se liga às proteínas plasmáticas; o

fosfato de piridoxal liga-se totalmente às proteínas plasmáticas. Armazena-se no fígado, principalmente, com quantidades menores nos músculos e no cérebro. Sobre biotransformação hepática, degradando-se a ácido 4-piridóxico. A meia-vida é de 15 a 20 dias. É eliminada pela urina, quase que inteiramente como metabólitos; o excesso, que não é aproveitado, é excretado pela urina, grandemente na forma íntegra.

Nicotinamida: não apresenta atividade anti-hiperlipidêmica. Tampouco é vasodilatadora. A nicotinamida é componente de duas coenzimas: nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP). Estas coenzimas são necessárias para a respiração tecidual, glicogenólise e metabolismo de lipídeos, aminoácidos, proteínas e purinas. Corresponde à amina do ácido nicotínico. É também chamada de niacinamida. É usada no organismo como fonte de ácido nicotínico.

Ácido ascórbico (Vitamina C): corresponde ao ácido L-ascórbico. Usado também como sal sódico ou cálcico. Atua como coenzima e, sob determinadas condições, como agente redutor e antioxidante. Direta ou indiretamente fornece elétrons a enzimas que requerem íons metálicos reduzidos. Age como cofator para prolil e lisil hidroxilases na biossíntese do colágeno. Participa também do metabolismo de ácido fólico, fenilalanina, tirosina, ferro, histamina, norepinefrina e alguns sistemas enzimáticos de fármacos, bem como da utilização de carboidratos; da síntese de lipídios, proteínas e carnitina; da função imune; da hidroxilação da serotonina; e da preservação da integridade dos vasos sanguíneos. É indicado na profilaxia e tratamento da deficiência da vitamina C, que se produz como resultado de uma nutrição inadequada. Ele é rapidamente absorvido do trato gastrointestinal (jejuno); a absorção pode ser reduzida com doses altas. Baixa ligação às proteínas plasmáticas - 25%. Encontra-se presente no plasma e células e as maiores concentrações se apresentam no tecido glandular. Sofre biotransformação hepática, sendo reversivelmente oxidado a ácido desidroascórbico; parte é biotransformada a ascorbato-2-sulfato, que é inativo, e ácido oxálico. Atravessa a barreira placentária e é excretado pelo leite. Sua eliminação é renal, a maior parte na forma de metabólitos. É removível por hemodiálise.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Nos casos de hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Sendo o cloridrato de ciproptadina uma substância anticolinérgica, apesar desse efeito ser mínimo na posologia recomendada, o produto é contraindicado na presença de glaucoma do ângulo fechado ou aberto, predisposição à retenção urinária e nos pacientes portadores de úlcera péptica estenosante ou obstrução piloro-duodenal, hipertrofia prostática ou obstrução do colo vesical, doenças do sistema cardiovascular, hipertensão, hipertireoidismo e constipação crônica idiopática. É também contraindicado o tratamento concomitante com inibidores da monoaminoxidase. Não deve ser administrado à pacientes debilitados ou em ataque agudo de asma. Qualquer substância anti-histamínica não deve ser usada por lactentes e recém-nascidos prematuros.

**Este medicamento é contraindicado para recém-nascidos prematuros.**

**Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos.**

**Este medicamento é contraindicado para mulheres amamentando.**

**Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.**

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

**Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose ou insuficiência de sacarose-isomaltase.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Deverá ser evitado o uso de álcool ou outros depressores do SNC (Sistema Nervoso Central).

Por seu efeito antimuscarínico, pode inibir a secreção salivar, o que contribui para o desenvolvimento de cáries, doença periodontal, candidíase oral e mal-estar.

Nos casos de grave perda de apetite, devem ser pesquisadas as causas, para excluir a possibilidade de outras doenças graves.

Em tratamentos prolongados, manter sob vigilância a contagem de células sanguíneas.

Gravidez: na gravidez ou idade prolifera da mulher, a administração de qualquer medicamento requer cuidados especiais para evitar os possíveis riscos para mãe e filho.

Lactação: pode inibir a lactação, portanto a relação risco-benefício deverá ser avaliada durante a lactação.

Embora não haja evidência de efeitos prejudiciais, não foi estabelecida a segurança no feto com altas doses de vitamina C.

Categoria de Risco B: Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.

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

**Este medicamento inibe a produção de leite humano. Seu médico deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.**

**Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.**

**Atenção: Contém edulcorante. Atenção: Contém sorbitol.**

**Atenção: Contém 400,0 mg de sacarose/mL e deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.**

Crianças e Idosos: é mais provável que se produzam efeitos antimuscarínicos e estimulantes do SNC. Em crianças pequenas **Apetivan BC** pode às vezes provocar excitação. Em Pacientes idosos devem seguir as orientações gerais descritas na bula e a administrar com cuidado, pois estes são mais sujeitos a tontura, sedação e hipertensão. A ciproptadina, em pacientes de idade avançada é mais comum que apareçam confusão, sonolência, enjoos e secura na boca, nariz ou garganta.

Por conter vitamina C na formulação de **Apetivan BC**, deverá ser avaliada a relação risco-benefício em pacientes com hiperoxalúria, cálculos renais, hemocromatose, anemia sideroblástica, talassemia, anemia depreanócita.

#### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Medicamento - Medicamento:

Vitamina B2: pacientes que tiverem fazendo uso de antidepressivos tricíclicos ou fenotiazínicos podem ter necessidade aumentada de vitamina B2. A probenecida diminui a absorção gastrointestinal da vitamina B2.

Vitamina B6: pode reduzir os níveis séricos da fenitoína e fenobarbital. Pode também reverter os efeitos antiparkinsonianos da levodopa; o mesmo não ocorre com a associação carbidopa-levodopa. Se utilizada com cloranfenicol, ciclofosfamida, ciclosporina, clorambucila, corticotrofina, mercaptopurina, isoniazida ou penicilina pode causar anemia ou nefrite periférica, devido a ação antagonista destas drogas à piridoxina. Estrogênios ou anticoncepcionais podem aumentar as necessidades de piridoxina.

Ciproptadina: o uso concomitante com antidepressivos tricíclicos, álcool e maprotilina, potencializa os efeitos depressores sobre o SNC devido a interação destas substâncias com ciproptadina. Além disso, haloperidol, ipratrópio, fenotiazinas ou procainamida podem ter seus efeitos antimuscarínicos aumentados devido ao uso simultâneo com ciproptadina. Não se recomenda o uso junto com inibidores da MAO, pois pode prolongar e intensificar os efeitos antimuscarínicos e depressores do SNC dos anti-histamínicos.

Vitamina C: o uso simultâneo de barbitúricos ou primidona pode aumentar a excreção de ácido ascórbico na urina. O uso crônico ou em doses elevadas com dissulfiram pode interferir na interação dissulfiram-álcool. A acidificação da urina produzida pelo uso de grandes doses de ácido ascórbico pode acelerar a excreção renal de mexiteline. A prescrição conjunta com salicilatos aumenta a excreção urinária de ácido ascórbico.

Piridoxina combinada com altretamina, cisplatina e levodopa diminui o efeito da última droga.

Interações Medicamento - Substância Química: Álcool: o uso concomitante desta substância e o medicamento **Apetivan BC** pode inibir a absorção das vitaminas B1 e B2.

Interações Medicamento - Exame Não Laboratorial: O tratamento com cloridrato de ciproheptadina deve ser suspenso 48 horas antes de se efetuar qualquer tipo de prova cutânea, já que os anti-histamínicos podem impedir ou diminuir as reações que, do outro modo, seriam positivas aos indicadores de reatividade dérmica.

Interações Medicamentos - Doenças: As seguintes patologias podem ser agravadas por **Apetivan BC**, devido a presença de vitamina C: hiperoxalúria, cálculos renais, hemocromatose, anemia sideroblástica, talassemia, anemia depreanócita.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

**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.**

**Apetivan BC** apresenta-se como xarope de cor amarela, sabor laranja e isento de partículas estranhas.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Apetivan BC** deve ser administrado em uma só dose à noite ao deitar ou em doses fracionadas, de meia à uma hora antes das refeições, conforme a posologia recomendada.

**Crianças 2 a 6 anos:** 5 mL (1 colher de chá), duas vezes ao dia. **Limite:** No máximo 10 mL (8 mg de cloridrato de ciproheptadina) em doses fracionadas.

**Crianças 7 a 14 anos:** 5 mL (1 colher de chá), duas a três vezes ao dia. **Limite:** No máximo 15 mL (12 mg de cloridrato de ciproheptadina) em doses fracionadas.

**Acima de 14 anos e adultos:** 5 mL (1 colher de chá), duas a três vezes ao dia ou 15 mL (1 colher de sopa) à noite ao deitar. **Limite:** Geralmente 15 mL (12 mg) são suficientes.

Para crianças menores de 2 anos, não há esquema posológico estabelecido.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações muito comuns (>1/10): sonolência, secreções brônquicas.

Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000): dor abdominal com cólicas, disfunções hepáticas, alterações sanguíneas, visão turva, colestase, tonturas, hepatite medicamentosa, nariz e garganta secos, disúria, excitação, hiperhidrose, aumento de apetite, nervosismo, pesadelos, função cognitiva prejudicada, fotossensibilidade cutânea, erupção cutânea, taquicardia, zumbido, alterações visuais, xerostomia.

Reações adversas com frequência desconhecida: distúrbios de coordenação, tremores, insônia, parestesia, neurite, convulsões, alucinações, histeria, desmaio, labirintite aguda, hipotensão, choque anafilático, distúrbios sanguíneos, menstruação precoce, fadiga, calafrios, dor de cabeça, aumento do apetite/ganho de peso, icterícia, insuficiência hepática, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia e constipação.

A ciproheptadina, em pacientes de idade avançada, é mais comum que cause confusão, sonolência, enjoos e secura na boca, nariz ou garganta. Em crianças podem ocorrer pesadelos, excitação não habitual, nervosismo e irritabilidade. Podem surgir cansaço ou debilidades não habituais, micção dificultada ou dolorosa, taquicardia, erupção cutânea.

A vitamina B6 pode causar neuropatia sensorial ou síndromes neuropáticas quando tomada em doses de 50 mg a 2 por dia por tempo prolongado, progredindo desde andar vacilante e pés entorpecidos até adormecimento e desajeitamento das mãos; este quadro é reversível.

A vitamina B2 pode causar possíveis sintomas de excessos não relevantes que incluem coceiras, entorpecimentos, sensação de ardência.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

## 10. SUPERDOSE

A Vitamina B1 - tiamina - não produz efeitos tóxicos quando administrada por via oral e o excesso é excretado rapidamente pela urina. Ingestão excessiva de nicotinamida ocasiona rubor facial e do pescoço, urticária, erupções cutâneas e distúrbios gastrintestinais. As reações de superdose de anti-histamínicos (por exemplo, ciproheptadina) pode variar de depressão do sistema nervoso central a excessiva estimulação, especialmente em crianças. Também podem ocorrer sintomas como boca seca, pupilas dilatadas, rubor e sintomas gastrointestinais. Em caso de superdose, deve-se promover a indução do vômito. Se o vômito não ocorrer naturalmente o paciente deve ser induzido com o uso de ipeca. Se o paciente mesmo assim não vomitar, então deve ser feita uma lavagem gástrica seguida de carvão ativado. A lavagem gástrica deve ser realizada utilizando solução salina isotônica. Deve-se tomar os devidos cuidados contra aspiração, especialmente em crianças e lactentes. Quando houver sintomas e sinais do SNC indicando risco de vida, o uso intravenoso de salicilato de fisostigmina pode ser considerado. Estimulantes não devem ser utilizados. Podem ser utilizados vasopressores para o tratamento da hipotensão.

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

## III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1717.0011

Registrado e produzido por:

**PharmaScience Indústria Farmacêutica S.A**

Rua Texaco, 640 - Jardim Piemonte

CEP: 32.689-322 - Betim - MG

CNPJ: 25.773.037/0001-83 SAC 0800 037 5000

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação de um profissional de saúde.

### 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 do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula                                                                                                                                                                                                     | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 13/12/2018                    | 1177513/18-1                 | 10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12         | NA                                           | NA               | NA      | NA                | Versão inicial                                                                                                                                                                                                    | VP/VPS           | XPE CT FR PLAS AMB X 240ML |
| 30/06/2023                    | 0671133/23-3                 | 10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | -                                            | -                | -       | -                 | Atualização da logomarca<br><br>Correção na descrição da via de administração pediátrica de “Uso Adulto e Pediátrico” para “Uso Adulto e Pediátrico Acima de 2 Anos”.<br><br>Item 7, Item 9<br><br>Dizeres Legais | VPS              | XPE CT FR PLAS AMB X 240ML |
| 14/02/2025                    | Gerado após o peticionamento | 10450 – SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12 | -                                            | -                | -       | -                 | - Atualização da descrição da “Composição” com a retirada da tabela IDR;<br><br>- Adequação de frases de alerta nos itens 4 e 5<br><br>- Atualização das condições de armazenagem no item 7                       | VPS              | XPE CT FR PLAS AMB X 240ML |

|  |  |  |  |  |  |  |                                                                                                  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  | <div>- Inclusão da correlação de dosagem por colher no item 8;</div> <div>- Dizeres Legais</div> |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|