

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

РЕТИНОЛУ АЦЕТАТ (ВІТАМІН А)

(RETINOL ACETATE (VITAMIN A))

Склад:

діюча речовина: ретинолу ацетат (вітамін А-ацетат);

1 мл препарату містить ретинолу ацетату (вітаміну А-ацетату) у перерахуванні на 100 % ретинолу ацетат - 34,4 мг (100000 МО);

допоміжна речовина: олія соняшникова.

Лікарська форма. Розчин олійний оральний.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора масляниста рідина від світло-жовтого до темно-жовтого кольору, без прогірклого запаху та смаку.

Фармакотерапевтична група.

Прості препарати вітаміну А. Ретинол (вітамін А). Код АТХ А11С А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Вітамін А (ретинол) належить до групи жиророзчинних вітамінів.

Препарат Ретинолу ацетат є аналогом природного вітаміну А і необхідний для відновлення нормальної концентрації ретинолу в організмі. Вітамін А відіграє важливу роль у синтезі білків, ліпідів, мукополісахаридів, регулює баланс мінералів.

Найспецифічнішою функцією вітаміну А є забезпечення процесів зору (фоторецепції). Ретинол бере участь у синтезі зорового пурпуру - родопсину, розташованого у паличках сітківки.

Вітамін А модулює процеси диференціювання епітеліальних клітин, бере участь у розвитку секреторних залоз, процесах кератинізації, регенерації слизових оболонок і шкіри.

Вітамін А необхідний для нормального функціонування ендокринних залоз і росту організму, тому що є синергістом соматомединів.

Вітамін А впливає на поділ імунокомпетентних клітин, на синтез факторів специфічного (імуноглобулін) і неспецифічного (інтерферон, лізоцим) захисту організму від інфекційних та інших захворювань, стимулює мієлопоез.

Ретинол підвищує рівень глікогену у печінці, стимулює продукування трипсину і ліпази у травній системі; інгібує фотохімічні вільнорадикальні реакції та окислення цистеїну; активує включення сульфатів у компоненти сполучної тканини, хрящів, кісток; задовольняє потребу у сульфоцереброзидах та мієліні, забезпечуючи проведення і передачу нервових імпульсів.

При нестачі вітаміну А розвиваються порушення сутінкового зору (куряча сліпота) та атрофія епітелію кон'юнктиви, рогівки, слізних залоз. Спостерігаються дегенеративно-дистрофічні процеси у дихальних шляхах (слизові оболонки носоглотки, додаткових пазух, трахеї, бронхів), у сечостатевої системі (епітелій ниркових мисок, сечоводів, сечового міхура, уретри, піхви, яєчників, маткових труб і ендометрія, сім'яних пухирців і канатиків, передміхурової залози), у травній системі (слизова оболонка травного тракту, слинних залоз, підшлункової залози). Дефіцит вітаміну А призводить до порушення трофіки шкіри (гіперкератоз), погіршення росту і якості волосся та нігтів, а також функції сальних і потових залоз. Крім того, спостерігається зниження маси тіла та уповільнення росту кісток, зниження синтезу глюкокортикоїдів та стероїдних гормонів, порушення опірності організму до інфекційних та інших захворювань. Відзначається схильність до холе- і нефролітіазу.

Нестача або надлишок вітаміну А в організмі жінки може спричинити аномалії внутрішньоутробного розвитку плода.

Ретинол чинить протипухлинну дію, яка не поширюється на неепітеліальні пухлини.

Фармакокінетика.

Прийнятий внутрішньо ретинолу ацетат добре всмоктується у верхніх відділах тонкого кишечника. Потім у складі хіломікронів транспортується зі стінки кишечника у лімфатичну систему і через грудну протоку проникає у кровообіг. Транспортування ретинолефірів у крові здійснюється β-ліпопротеїдами. Максимальний рівень ефірів вітаміну А в сироватці крові спостерігається через 3 години після прийому. Місцем депонування вітаміну А є паренхіма печінки, де він накопичується у стійких ефірних формах. Крім того, великий вміст вітаміну А визначається у пігментному епітелії ретини. Дане депо необхідне для регулярного постачання зовнішніх сегментів паличок та колбочок вітаміном А.

Біотрансформація ретинолу відбувається у печінці, потім у вигляді неактивних метаболітів він виводиться нирками. Ретинол може частково виводитися з жовчю та брати участь в ентерогепатичній циркуляції. Елімінація ретинолу відбувається повільно – за 3 тижні з організму виводиться 34 % прийнятої дози препарату.

Клінічні характеристики.

Показання.

А-авітаміноз та А-гіповітаміноз, захворювання очей (пігментний ретиніт, ксерофтальмія, гемералопія, поверхневий кератит, ураження рогівки, кон'юнктивіт, піодермія та екзематозне ураження повік), у складі комплексної терапії:

- рахіту;

- гострих респіраторних захворювань, які проходять на тлі ексудативного діатезу;
- гострих та хронічних бронхолегеневих захворювань;
- гіпотрофії;
- колагенозів;
- при патологічних процесах шкіри (обмороження, опіки, рани, іхтіоз, фолікулярний дискератоз, старечий кератоз, туберкульоз шкіри, деякі форми екземи, псоріаз), при запальних і виразково-ерозивних ураженнях кишечника, цирозі печінки.

Протипоказання.

Гіперчутливість до компонентів препарату, гострий і хронічний нефрит, серцева недостатність у стадії декомпенсації, жовчокам'яна хвороба, хронічний панкреатит, гіпервітаміноз А, передозування ретиноїдів, гіперліпідемія, ожиріння, хронічний алкоголізм, саркоїдоз (у т.ч. у анамнезі).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Естрогени підвищують ризик розвитку гіпервітамінозу А.

Ретинолу ацетат зменшує протизапальну дію глюкокортикоїдів.

Ретинолу ацетат не можна одночасно приймати з нітритами і холестираміном, оскільки вони порушують всмоктування препарату.

Ретинолу ацетат не слід застосовувати разом з іншими похідними вітаміну А через небезпеку передозування, розвитку гіпервітамінозу А.

Комбінація з вітаміном Е сприяє збереженню ретинолу ацетату в активній формі, всмоктуванню з кишечника та виникненню анаболічних ефектів.

Одночасне застосування масла вазелінового може порушувати абсорбцію вітаміну в кишечнику.

Одночасний прийом вітаміну А та антикоагулянтів посилює схильність до кровотеч.

Особливості застосування.

Препарат приймати під наглядом лікаря. При тривалому застосуванні Ретинолу ацетату необхідно контролювати біохімічні показники та час згортання крові.

При лікуванні порушення сутінкового зору (куряча сліпота) Ретинолу ацетат слід застосовувати у комплексному лікуванні.

З обережністю застосовувати при тяжких ушкодженнях гепатобіліарної системи,

захворюваннях, що супроводжуються порушенням згортання крові.

Не рекомендується застосовувати препарат під час тривалої терапії тетрациклінами.

Ретинол слід приймати за 1 годину до або через 4-6 годин після прийому холестераміну.

Препарат має властивість накопичуватися і протягом тривалого часу перебувати в організмі. Жінкам, які приймали високі дози ретинолу, можна планувати вагітність не раніше ніж через 6-12 місяців. Це пов'язано з тим, що протягом цього часу існує ризик неправильного розвитку плода під впливом високого вмісту вітаміну А в організмі.

Для нормального всмоктування вітаміну А необхідною умовою є наявність жирів у їжі.

Зловживання алкоголем і тютюном порушує всмоктування препарату з травного тракту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

З огляду на велику дозу вітаміну А у даній лікарській формі препарат протипоказаний для прийому внутрішньо у період вагітності або годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Даних щодо впливу препарату на здатність керувати автомобілем або працювати зі складними механізмами немає.

Спосіб застосування та дози.

Ретинолу ацетат призначати внутрішньо через 10-15 хвилин після їди та зовнішньо.

1 мл препарату містить 100000 МО (25 крапель) вітаміну А.

1 крапля з пробки-крапельниці містить близько 4000 МО вітаміну А.

При визначенні доз препарату виходити з того, що вища разова доза вітаміну А становить:

- для дорослих – 50000 МО (12 крапель препарату (48000 МО));
- для дітей віком від 7 років – до 5000 МО (1 крапля препарату (4000 МО)).

Вища добова доза вітаміну А становить:

- для дорослих – 100000 МО (25 крапель препарату);
- для дітей віком від 7 років – 20000 МО (5 крапель препарату).

Терапевтичні дози вітаміну А при авітамінозах легкого та середнього ступеня тяжкості становлять для дорослих до 33000 МО (8 крапель препарату (32000 МО) на добу.

При захворюваннях шкіри, а також при пігментному ретиніті, ксерофтальмії, гемералопії добова доза вітаміну А становить 50000-100000 МО (12-25 крапель препарату (48000-100000 МО).

Для лікування дітей віком від 7 років призначати по 3000-6000 МО (1 крапля препарату (4000 МО) на добу залежно від характеру та перебігу захворювання.

При ураженнях поверхні шкіри (виразки, опіки, обмороження) уражені ділянки після гігієнічного очищення змазати розчином і прикрити марлевою пов'язкою (5-6 разів на добу, зі зменшенням кількості аплікацій до однієї залежно від епітелізації).

Діти.

Препарат призначати дітям віком від 7 років.

Передозування.

Симптоми передозування: запаморочення; сплутаність свідомості, діарея, тяжке зневоднення організму, дратівливість; генералізоване висипання з подальшим крупношаровим лущенням, яке починається з обличчя; кровоточивість ясен, сухість і виразка слизової оболонки порожнини рота, лущення губ, різко болісна пальпація довгих трубчастих кісток внаслідок піднадкісничних крововиливів.

Гострий та хронічний гіпервітаміноз А супроводжується сильним головним болем, підвищенням температури, сонливістю, блюванням, порушенням зору (двоїнням в очах), сухістю шкіри, болем в суглобах та м'язах, появою пігментних плям, збільшенням розмірів печінки та селезінки, жовтяницею, зміною картини крові, втратою сил та апетиту. У тяжких випадках розвиваються судомні напади, серцева слабкість та гідроцефалія.

Лікування. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Тривалий прийом великих доз вітаміну А може спричиняти розвиток гіпервітамінозу А.

З боку нервової системи та органів чуття: швидка втомлюваність, сонливість, млявість, дратівливість, головний біль, втрата сну, судоми, дискомфорт, внутрішньоочна гіпертензія, порушення зору.

З боку травного тракту: втрата апетиту, зменшення маси тіла, нудота, дуже рідко – блювання.

Можливе загострення захворювань печінки, збільшення активності трансаміназ та лужної фосфатази.

З боку сечовидільної системи: полакіурія, ніктурія, поліурія.

З боку кровотворної системи: гемолітична анемія.

З боку опорно-рухової системи: зміни на рентгенограмах кісток, розлад ходи, болючість кісток нижніх кінцівок.

Алергічні реакції: тріщини шкіри губ, жовто-оранжеві плями на підшвах, долонях, у ділянці носогубного трикутника, підшкірний набряк; в окремих випадках у перший день застосування можуть виникати сверблячі плямисто-папульозні висипання, що потребують відміни препарату; свербіж, еритема та висипання, суха шкіра, сухість у роті, підвищення температури, гіперемія обличчя з подальшим лущенням.

Інші: випадання волосся, порушення менструального циклу, біль у животі, афти, фоточутливість, гіперкальціємія.

Зі зменшенням дози або при тимчасовій відміні лікарського засобу побічні явища зникають самостійно.

При захворюваннях шкіри застосування високих доз лікарського засобу після 7-10 днів лікування може супроводжуватися загостренням місцевої запальної реакції, яка не потребує додаткового лікування і в подальшому зменшується. Цей ефект пов'язаний з мієло- та імуностимулюючою дією препарату.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці в холодильнику (при температурі від 2 °С до 8 °С).

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 мл у флаконах зі скломаси або у флаконах полімерних, закупорених пробками-крапельницями. По 1 флакону у пачці з картону.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник.

ПрАТ «Технолог».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 20300, Черкаська обл., місто Умань, вулиця Стара прорізна, будинок 8.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

РЕТИНОЛА АЦЕТАТ (ВИТАМИН А)

(RETINOL ACETATE (VITAMIN A))

Состав:

действующее вещество: ретинола ацетат (витамин А-ацетат);

1 мл препарата содержит ретинола ацетата (витамина А-ацетата) в пересчете на 100 % ретинола ацетат – 34,4 мг (100000 МЕ);

вспомогательное вещество: масло подсолнечное.

Лекарственная форма. Раствор масляный оральный.

Основные физико-химические свойства: прозрачная маслянистая жидкость от светло-желтого до темно-желтого цвета, без прогорклого вкуса и запаха.

Фармакотерапевтическая группа.

Простые препараты витамина А. Ретинол (витамин А). Код АТС А11С А01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Витамин А (ретинол) относится к группе жирорастворимых витаминов.

Препарат Ретинола ацетат является аналогом природного витамина А и необходим для восстановления нормальной концентрации ретинола в организме. Витамин А играет важную роль в синтезе белков, липидов, мукополисахаридов, регулирует баланс минералов.

Наиболее специфической функцией витамина А является обеспечение процессов зрения (фоторецепции). Ретинол участвует в синтезе зрительного пурпура – родопсина, расположенного в палочках сетчатки.

Витамин А модулирует процессы дифференцирования эпителиальных клеток, участвует в развитии секреторных желез, процессах кератинизации, регенерации слизистых оболочек и кожи.

Витамин А необходим для нормального функционирования эндокринных желез и роста организма, потому что является синергистом соматомединов.

Витамин А влияет на деление иммунокомпетентных клеток, на синтез факторов специфической (иммуноглобулин) и неспецифической (интерферон, лизоцим) защиты организма от инфекционных и других заболеваний, стимулирует миелопоэз.

Ретинол повышает уровень гликогена в печени, стимулирует продуцирование трипсина и липазы в пищеварительной системе; ингибирует фотохимические свободнорадикальные реакции и окисление цистеина; активирует включение сульфатов в компоненты соединительной ткани, хрящей, костей; удовлетворяет потребность в сульфоцереброзидах и миелине, обеспечивая проведение и передачу нервных импульсов.

При недостатке витамина А развиваются нарушения сумеречного зрения (куриная слепота) и атрофия эпителия конъюнктивы, роговицы, слезных желез. Наблюдаются дегенеративно-дистрофические процессы в дыхательных путях (слизистые оболочки носоглотки, придаточных пазух, трахеи, бронхов), в мочеполовой системе (эпителий почечных лоханок, мочеточников, мочевого пузыря, уретры, влагалища, яичников, маточных труб и эндометрия, семенных пузырьков и канатиков, предстательной железы), в пищеварительной системе (слизистая пищеварительного тракта, слюнных желез, поджелудочной железы). Дефицит витамина А приводит к нарушению трофики кожи (гиперкератоз), ухудшению роста и качества волос и ногтей, а также функции сальных и потовых желез. Кроме того, наблюдается снижение массы тела и замедление роста костей, снижение синтеза глюкокортикоидов и стероидных гормонов, нарушение сопротивляемости организма к инфекционным и другим заболеваниям. Отмечается склонность к холе- и нефролитоазу.

Недостаток или избыток витамина А в организме женщины может привести к аномалии внутриутробного развития плода.

Ретинол обладает противоопухолевым действием, которое не распространяется на неэпителиальные опухоли.

Фармакокинетика.

Принятый внутрь ретинола ацетат хорошо всасывается в верхних отделах тонкого кишечника. Затем в составе хиломикронов транспортируется из стенки кишечника в лимфатическую систему и через грудной проток попадает в кровоток. Транспортировка ретинолэфиров в крови осуществляется β-липопротеидами. Максимальный уровень эфиров витамина А в сыворотке крови наблюдается через 3 часа после приема. Местом депонирования витамина А является паренхима печени, где он накапливается в устойчивых эфирных формах. Кроме того, большое содержание витамина А определяется в пигментном эпителии сетчатки. Данное депо необходимо для регулярной поставки внешних сегментов палочек и колбочек витамином А.

Биотрансформация ретинола происходит в печени, затем в виде неактивных метаболитов он выводится почками. Ретинол может частично выводиться с желчью и участвовать в энтерогепатической циркуляции. Элиминация ретинола происходит медленно – за 3 недели из организма выводится 34 % принятой дозы препарата.

Клинические характеристики.

Показания.

А-авитаминоз и А-гиповитаминоз, заболевания глаз (пигментный ретинит, ксерофтальмия, гемералопия, поверхностный кератит, поражение роговицы, конъюнктивит, пиодермия и экзематозное поражение век), в комплексной терапии:

- рахита;
- острых респираторных заболеваний, протекающих на фоне экссудативного диатеза;
- острых и хронических бронхолегочных заболеваний;
- гипотрофии;
- коллагенозов;
- при патологических процессах кожи (обморожения, ожоги, раны, ихтиоз, фолликулярный дискератоз, старческий кератоз, туберкулез кожи, некоторые формы экземы, псориаз), при воспалительных и язвенно-эрозивных поражениях кишечника, циррозе печени.

Противопоказания.

Гиперчувствительность к компонентам препарата, острый и хронический нефрит, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит, гипервитаминоз А, передозировка ретиноидов, гиперлипидемия, ожирение, хронический алкоголизм, саркоидоз (в т.ч. в анамнезе).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий.

Эстрогены повышают риск развития гипервитаминоза А.

Ретинола ацетат уменьшает противовоспалительное действие глюкокортикоидов.

Ретинола ацетат нельзя одновременно принимать с нитритами и холестирамином, так как они нарушают всасывание препарата.

Ретинола ацетат нельзя применять совместно с другими производными витамина А из-за опасности передозировки, развития гипервитаминоза А.

Комбинация с витамином Е способствует сохранению ретинола ацетата в активной форме, всасыванию из кишечника и возникновению анаболических эффектов.

Одновременное применение масла вазелинового может нарушать абсорбцию витамина в кишечнике.

Одновременный прием витамина А и антикоагулянтов усиливает склонность к кровотечениям.

Особенности применения.

Препарат принимать под наблюдением врача. При длительном применении Ретинола ацетата необходимо контролировать биохимические показатели и время свертывания крови.

При лечении нарушения сумеречного зрения (куриная слепота) Ретинола ацетат следует применять в комплексном лечении.

С осторожностью применять при тяжелых повреждениях гепатобилиарной системы, заболеваниях, сопровождающихся нарушением свертываемости крови.

Не рекомендуется применять препарат во время длительной терапии тетрациклинами.

Ретинол следует принимать за 1 час до или через 4-6 часов после приема холестирамина.

Препарат имеет свойство накапливаться и длительное время находиться в организме. Женщинам, которые принимали высокие дозы ретинола, можно планировать беременность не ранее чем через 6-12 месяцев. Это связано с тем, что в течение этого времени существует риск неправильного развития плода под воздействием высокого содержания витамина А в организме.

Для нормального всасывания витамина А необходимым условием является наличие жиров в пище.

Злоупотребление алкоголем и табаком нарушает всасывание препарата из пищеварительного тракта.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Ввиду большой дозы витамина А в данной лекарственной форме препарат противопоказан для приема внутрь в период беременности или кормления грудью.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Данных о влиянии препарата на способность управлять автомобилем или работать со сложными механизмами нет.

Способ применения и дозы.

Ретинола ацетат назначать внутрь через 10-15 минут после еды и наружно.

1 мл препарата содержит 100000 МЕ (25 капель) витамина А.

1 капля из пробки-капельницы содержит около 4000 МЕ витамина А.

При определении доз препарата выходить из того, что высшая разовая доза витамина А составляет:

- для взрослых - 50000 МЕ (12 капель препарата (48000 МЕ));
- для детей с 7 лет - до 5000 МЕ (1 капля препарата (4000 МЕ)).

Высшая суточная доза витамина А составляет:

- для взрослых - 100000 МЕ (25 капель препарата);
- для детей с 7 лет - 20000 МЕ (5 капель препарата).

Терапевтические дозы витамина А при авитаминозах легкой и средней степени тяжести составляют для взрослых до 33000 МЕ (8 капель препарата (32000 МЕ) в сутки.

При заболеваниях кожи, а также при пигментном ретините, ксерофтальмии, гемералопии суточная доза витамина А составляет 50000-100000 МЕ (12-25 капель препарата (48000-100000 МЕ)).

Для лечения детей с 7 лет назначать по 3000-6000 МЕ (1 капля препарата (4000 МЕ) в сутки в зависимости от характера и течения заболевания.

При поражении кожных покровов (язвы, ожоги, отморожения) пораженные участки после гигиенического очищения смазать раствором и покрыть марлевой повязкой (5-6 раз в сутки, с уменьшением количества аппликаций до одной в зависимости от эпителизации).

Дети. Препарат назначать детям с 7 лет.

Передозировка.

Симптомы передозировки: головокружение; спутывание сознания, диарея, тяжелое обезвоживание организма, раздражительность; генерализованная сыпь с последующим крупнослойным шелушением, которое начинается с лица; кровоточивость десен, сухость и изъязвление слизистой оболочки полости рта, шелушение губ, резко болезненная пальпация длинных трубчатых костей вследствие поднадкостничных кровоизлияний.

Острый и хронический гипервитаминоз А сопровождается сильной головной болью, повышением температуры, сонливостью, рвотой, нарушением зрения (двоение в глазах), сухостью кожи, болью в суставах и мышцах, появлением пигментных пятен, увеличением размеров печени и селезенки, желтухой, изменением картины крови, потерей сил и аппетита. В тяжелых случаях развиваются судорожные припадки, сердечная слабость и гидроцефалия.

Лечение. Лечение симптоматическое.

Побочные реакции.

Длительный прием больших доз витамина А может вызвать развитие гипервитаминоза А.

Со стороны нервной системы и органов чувств: быстрая утомляемость, сонливость, вялость, раздражительность, головная боль, потеря сна, судороги, дискомфорт, внутриглазная гипертензия, нарушение зрения.

Со стороны пищеварительной системы: потеря аппетита, уменьшение массы тела, тошнота, очень редко – рвота.

Возможно обострение заболеваний печени, повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Со стороны мочевыделительной системы: поллакиурия, никтурия, полиурия.

Со стороны кроветворной системы: гемолитическая анемия.

Со стороны опорно-двигательной системы: изменения на рентгенограммах костей, расстройство походки, болезненность костей нижних конечностей.

Аллергические реакции: трещины кожи губ, желто-оранжевые пятна на подошвах, ладонях, на участке носогубного треугольника, подкожный отек; в отдельных случаях в первый день применения может возникать зудящая пятнисто-папулезная сыпь, что требует отмены препарата; зуд, эритема и сыпь, сухая кожа, сухость во рту, повышение температуры, гиперемия лица с последующим шелушением.

Другие: выпадение волос, нарушение менструального цикла, боли в животе, афты, фоточувствительность, гиперкальциемия.

С уменьшением дозы или при временной отмене лекарственного препарата побочные явления проходят самостоятельно.

При заболеваниях кожи применение высоких доз препарата после 7-10 дней лечения может сопровождаться обострением местной воспалительной реакции, которая не требует дополнительного лечения и в дальнейшем ослабевает. Этот эффект связан с миело- и иммуностимулирующим действием препарата.

Срок годности.

2 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке в холодильнике (при температуре от 2 °С до 8 °С).

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 мл во флаконах из стекломассы или во флаконах полимерных, укупоренных пробками-капельницами. По 1 флакону в пачке из картона.

Категория отпуска.

Без рецепта.

Производитель.

ЧАО «Технолог».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 20300, Черкасская обл., город Умань, улица Старая прорезная, дом 8.