

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КЛОПІКСОЛ

(CLOPIXOL®)

Склад:

діюча речовина: zucloperithiol;

1 таблетка містить зуклопентиксолу дигідрохлориду еквівалентно 2 або 10 мг зуклопентиксолу;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний; лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; коповідон; гліцерин (85 %); тальк; олія рицинова гідрогенізована; магнію стеарат; гіпромелоза; макрогол 6000; титану діоксид (Е 171); заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: двоопуклі таблетки круглої форми, вкриті плівковою оболонкою, блідо-червоного (2 мг) та світлого червоно-коричневого (10 мг) кольору.

Фармакотерапевтична група. Психолептичні засоби. Антипсихотичні засоби. Похідні тіоксантену. Зуклопентиксол.

Код АТХ N05A F05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Зуклопентиксол є нейролептиком з групи тіоксантену.

Антипсихотичний ефект нейролептиків пов'язують із блокадою дофамінових рецепторів, а також можливим залученням блокади 5НТ-рецепторів. *In vitro* зуклопентиксол має високу спорідненість з обома дофаміновими D₁ і D₂-рецепторами, α₁-адренорецепторами і 5НТ₂ рецепторами, але не має спорідненості з холінергічними мускариновими рецепторами. Він має слабку спорідненість з гістаміновими (H₁) рецепторами і не чинить блокуючої дії на α₂-адренорецептори.

In vivo афінність до D₂ сайтів зв'язування домінує над афінністю до D₁-рецепторів. Зуклопентиксол є сильнодіючим нейролептиком, що доведено всіма поведінковими

дослідженнями нейрорептичної активності (здатності блокувати дофамінові рецептори). При середньому добовому дозуванні та пероральному використанні з метою антипсихотичного лікування, спостерігається спорідненість до блокуючих ділянок, що зв'язують дофаміновий D₂-рецептор в моделях *in vitro* та *in vivo*.

Пригнічення локомоторної активності та подовження часу сну, індукованого алкоголем та барбітуратами свідчать про седативну дію зуклопентиксолу.

Як і більшість інших нейрорептиків, зуклопентиксол підвищує сироватковий рівень пролактину.

Клінічна ефективність та безпека

Зуклопентиксол слід призначати для лікування гострих і хронічних психозів, а також для терапії пацієнтів з розумовими вадами з гіперактивною та руйнівною поведінкою.

Крім вираженої редукції або повної елімінації ядерних симптомів шизофренії, таких як галюцинації, манія та порушене мислення, зуклопентиксол ефективно зменшує супутні симптоми, такі як ворожість, підозрілість, тривожність та агресивність.

Зуклопентиксол спричиняє транзиторийний дозозалежний седативний ефект. Однак така первинна седація зазвичай є перевагою у початковій фазі захворювання. Толерантність до неспецифічного седативного ефекту розвивається швидко.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 4 години. Зуклопентиксол слід застосовувати незалежно від прийому їжі. Біодоступність при внутрішньому прийомі становить близько 44 %.

Розподіл

Очевидний об'єм розподілу (V_d)_β становить приблизно 20 л /кг.

Зв'язування з протеїнами плазми – приблизно 98–99 %.

Метоболізм

Метаболізм зуклопентиксолу відбувається трьома основними шляхами: сульфоксидацією, N-деалкілюванням бокового ланцюга та кон'югацією з глюкуроновою кислотою. Метаболіти позбавлені психофармакологічної активності. Зуклопентиксол переважає над метаболітами в мозку та інших тканинах.

Біотрансформація

Період напіввиведення ($T_{1/2β}$) становить приблизно 20 годин і системний кліренс (Cl_s) – приблизно 0,86 л/хв. Зуклопентиксол елімінується головним чином з калом і частково (приблизно 10%) – з сечею. Лише близько 0,1% дози виводиться з сечею в незміненому вигляді, це означає, що навантаження препарату на нирки незначне.

Зуклопентиксол у невеликих кількостях проникає у грудне молоко. У жінок, які отримували препарат перорально або з деконоатом, постійне співвідношення концентрації у грудному

молоці та сироваткової концентрації перед введенням чергової дози становило приблизно 0,29.

Лінійність

Кінетика лінійна. Рівноважні концентрації встановлюються через 3–5 днів. При застосуванні 20 мг зуклопентиксолу перорально один раз на добу середній мінімальний постійний рівень становив близько 25 нмоль/л.

Пацієнти літнього віку

Фармакокінетичні параметри істотно залежать від віку пацієнтів.

Зниження функції нирок

З огляду на вищенаведені характеристики стосовно виведення препарату, можна припустити, що зниження функції нирок, ймовірно, не матиме великого впливу на сироватковий рівень лікарського засобу.

Зниження функції печінки

Немає даних.

Поліморфізм

Дослідження *in vivo* показало, що деяка частина метаболічних шляхів є предметом генетичного поліморфізму окислення спартеїну/дебризохіну (CYP2D6).

Фармакокінетичні/фармакодинамічні взаємодії

Мінімальна (тобто концентрація, виміряна перед введенням дози) концентрація в сироватці крові на рівні 2,8–12 нг/мл (7–30 нмоль/л) рекомендується для підтримуючого лікування пацієнтів з низьким та середнім ступенем шизофренії.

Клінічні характеристики.

Показання.

Гостра та хронічна шизофренія та інші психози, особливо з такими симптомами як галюцинації, манії та порушення мислення зі збудженням, невгамовністю, ворожістю та агресивністю.

Маніакальна фаза маніакально-депресивного психозу.

Збудження або інші поведінкові розлади у пацієнтів з розумовою відсталістю.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату, циркуляторний колапс, пригнічення свідомості будь-якого походження (наприклад, в наслідок дії алкоголю, барбітуратної чи опіоїдної інтоксикації), кома.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Комбінації, які потребують застережень при застосуванні

Зуклопентиксол може потенціювати ефекти засобів для загального наркозу і антикоагулянтів та подовжувати тривалість дії блокаторів нервово-м'язової передачі.

Можуть посилюватися антихолінергічні ефекти атропіну або інших лікарських засобів з антихолінергічними властивостями.

Зуклопентиксол може посилювати седативну дію алкоголю, барбітуратів та інгібіторів центральної нервової системи.

Нейролептики можуть посилювати або зменшувати ефект антигіпертензивних засобів; гіпотензивний ефект гуанетидину та аналогічно діючих засобів послаблюється.

Сумісне застосування нейролептиків і літію або сибутраміну підвищує ризик нейротоксичності.

Антипсихотики можуть посилювати кардіодепресантні ефекти хінідину і всмоктування кортикостероїдів і дигоксину.

Може посилюватися гіпотензивний ефект антигіпертензивних засобів групи вазодилаторів, таких як гідралазин, і α -блокаторів (наприклад, доксазозину) або метилдопи.

Трициклічні антидепресанти та нейролептики взаємно пригнічують метаболізм один одного і може погіршуватися контроль цукрового діабету.

Зуклопентиксол може знижувати ефективність леводопи, адренергічних та протисудомних засобів, а комбінація з метоклопрамідом, піперазином та протипаркінсонічними препаратами підвищує ризик розвитку екстрапірамідних розладів таких як пізня дискінезія.

Оскільки зуклопентиксол частково метаболізується CYP2D6, сумісне застосування препаратів, здатних пригнічувати цей фермент, може гальмувати виведення зуклопентиксолу.

Збільшення інтервалу QT, пов'язане з використанням антипсихотичних засобів, може посилитися під час сумісного застосування з іншими засобами, здатними значно подовжувати QT-інтервал. Слід уникати комбінації з такими засобами, як:

- Клас Ia і III антиаритмічних засобів (наприклад хінідин, аміодарон, соталол, дофетилід).
- Деякі антипсихотичні засоби (наприклад тіорідазин).
- Деякі антибіотики-макроліди (наприклад еритроміцин).
- Деякі антигістамінні засоби (наприклад терфенадин, астемізол).
- Деякі антибіотики-хінолони (наприклад гатифлоксацин, моксифлоксацин).

Перелік, наведений вище, неповний, слід уникати комбінації з іншими окремими препаратами, які здатні значно подовжувати QT-інтервал (такими як цисаприд, літій).

Засоби, які змінюють електролітний баланс, наприклад тіазидні діуретики (гіпокаліємія), і засоби, які підвищують концентрацію зуклопентиксолу, також необхідно застосовувати з обережністю, оскільки вони можуть підвищувати ризик пролонгації інтервалу QT і зловласних аритмій.

Антипсихотики можуть виявляти антагонізм до ефектів адреналіну та інших симпатоміметиків і нейтралізувати антигіпертензивні ефекти гуанетидину і подібних адреноблокуючих засобів.

Особливості застосування.

Необхідно дотримуватися обережності у пацієнтів з наступними станами: захворювання печінки; захворювання серця або аритмії; важке респіраторне захворювання; ниркова недостатність; епілепсія (і стани, що сприяють виникненню епілепсії, такі як алкогольна абстиненція або ушкодження головного мозку); хвороба Паркінсона; вузькокутова глаукома; гіпертрофія передміхурової залози; гіпотиреоз; гіпертиреоз; міастенія гравіс; феохромоцитома і пацієнти, у яких спостерігається гіперчутливість до тіоксантенів або інших антипсихотиків.

Було описане виникнення гострих симптомів відміни, в тому числі нудоти, блювання, пітливості та безсоння, після різкого припинення застосування антипсихотиків. Крім того, можуть виникати рецидиви психотичних симптомів, а також повідомлялося про випадки виникнення мимовільних рухових розладів (таких як акатизія, дистонія та дискінезія). З огляду на це рекомендовано здійснювати відміну препарату поступово.

Імовірність розвитку зловласного нейролептичного синдрому (гіпертермія, м'язова ригідність, порушення свідомості, дисфункція вегетативної нервової системи) існує при застосуванні будь-якого нейролептику. Ризик потенційно вищий при застосуванні кількох засобів. Летальні випадки виникали переважно у пацієнтів із наявним органічним синдромом, розумовою загальмованістю, зловживанням опіатами та алкоголем.

Лікування: припинення застосування нейролептиків, симптоматичні та загальні підтримуючі заходи. Можна застосовувати дантролен і бромокриптин.

Симптоми можуть існувати протягом тижня або більше після припинення прийому пероральних форм та дещо довше після застосування депонованих форм препаратів.

Як інші нейролептики, зуклопентиксол слід застосовувати з обережністю при лікуванні пацієнтів з органічним мозковим синдромом, судомами та прогресуючим захворюванням печінки.

Повідомлялося про рідкісні випадки патологічних змін показників крові. У разі виникнення у пацієнта ознак персистуючої інфекції необхідно виконувати загальні аналізи крові.

Як і інші антипсихотичні препарати, зуклопентиксол може змінювати потребу в інсуліні та толерантність до глюкози, що потребує корекції антидіабетичної терапії у хворих на цукровий діабет.

Протягом підтримуючої терапії, особливо при застосуванні високих доз, слід ретельно контролювати стан пацієнтів і періодично оцінювати можливість зменшення підтримуючої дози.

Як і інші засоби, що належать до терапевтичного класу антипсихотичних препаратів, зуклопентиксол може призвести до подовження інтервалу QT. Існуюча пролонгація інтервалу QT може підвищити ризик зловияких аритмій. Тому зуклопентиксол необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам з підозрою на гіпокаліємію, гіпомагніємію або з генетичною схильністю до таких станів, а також пацієнтам із серцево-судинними хворобами в анамнезі, наприклад подовженим інтервалом QT, значною брадикардією (<50 уд/хв), нещодавнім інфарктом міокарда, декомпенсованою серцевою недостатністю або серцевою аритмією. Слід уникати одночасного лікування з іншими антипсихотиками.

При застосуванні антипсихотичних засобів повідомлялося про випадки венозного тромбоемболізму (ВТЕ). Оскільки пацієнти, які застосовують антипсихотичні засоби, часто мають набуті фактори ризику ВТЕ, всі імовірні фактори ризику ВТЕ необхідно ідентифікувати до початку та протягом лікування зуклопентиксолом та вжити профілактичних заходів.

Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку потребують ретельного нагляду, оскільки вони особливо схильні до виникнення таких небажаних ефектів, як седація, артеріальна гіпотензія, сплутаність свідомості та зміни температури тіла.

Цереброваскулярні захворювання

При застосуванні деяких атипичних антипсихотичних препаратів у рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях у пацієнтів із деменцією спостерігалися підвищення ризику цереброваскулярних порушень приблизно втричі. Механізм цього підвищеного ризику невідомий. Підвищений ризик не може бути виключений при застосуванні інших антипсихотичних препаратів та при застосуванні іншим групам пацієнтів. Зуклопентиксол необхідно застосовувати із обережністю у пацієнтів з факторами ризику розвитку інсульту.

Підвищена смертність у пацієнтах літнього віку із деменцією

Дані двох великих клінічних досліджень свідчать, що пацієнти літнього віку з деменцією, які застосовують антипсихотичні засоби, мають дещо вищий ризик летального наслідку, ніж пацієнти, які не застосовують ці засоби. Даних для точного визначення цього ризику недостатньо, і причина підвищеного ризику невідома.

Зуклопентиксол не призначений для лікування поведінкових розладів, пов'язаних із деменцією.

Допоміжні речовини

Таблетки містять моногідрат лактози. Пацієнтам із рідкісним спадковим порушенням толерантності галактози, недостатністю лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід призначати цей препарат.

Таблетки містять олію рицинову гідрогенізовану, тому можуть спричинити шлункові розлади, діарею.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Зуклопентиксол не слід призначати у період вагітності, якщо тільки очікувана користь для пацієнтки не перевищує теоретичного ризику для плода.

Новонароджені, матері яких приймали антипсихотичні засоби (у т. ч. зуклопентиксол) в останньому триместрі вагітності, можуть мати ризик розвитку побічних явищ, у т. ч. екстрапірамідних симптомів або симптомів відміни, які можуть різнитися за тяжкістю та тривалістю після пологів. Повідомлялося про випадки збудливості, гіпертонії, гіпотонії, тремору, сонливості, респіраторного дистресу або труднощів з вигодовуванням. Отже, новонароджені потребують ретельного догляду.

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність.

Зуклопентиксол виявляється у грудному молоці у низьких концентраціях, його вплив на немовля при застосуванні терапевтичних доз є малоймовірним. Доза, яку отримує немовля з грудним молоком, становить менше ніж 1 % материнської щоденної дози, і залежить від маси тіла матері (мг/кг). Грудне годування може тривати у період лікування зуклопентиксолом, якщо це є клінічно важливим, але рекомендується нагляд лікаря за немовлям, особливо у перші 4 тижні після народження.

Фертильність

Повідомлялося про такі побічні ефекти, як гіперпролактинемія, галакторея, аменорея, еректильна дисфункція і відсутність еякуляції. Ці випадки можуть негативно впливати на жіночу або чоловічу статеву функцію та здатність до запліднення.

Якщо виникає клінічно суттєва гіперпролактинемія, галакторея, аменорея або статеві дисфункції, слід розглянути зниження дози (якщо можливо) або припинення застосування. Ефекти після припинення прийому препарату є оборотними.

Введення зуклопентиксолу самцям і самкам щурів було пов'язано з деякою затримкою спаровування. В експерименті, де зуклопентиксол вводили з їжею, відмічалось погіршення показників спаровування та зниження запліднювальної здатності.

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

Клопиксол є седативним засобом. Пацієнти, яким призначені психотропні лікарські засоби або після вживання алкоголю, можуть відчувати деяке зниження загальної уваги та концентрації. Їх необхідно попередити про можливість впливу препарату на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами.

Пацієнтам не слід керувати автотранспортом, якщо у них спостерігається нечіткість зору.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі

Дози препарату підбирати індивідуально, залежно від стану пацієнта. Як правило, на початку лікування слід застосовувати невеликі дози, які потім якнайшвидше збільшувати до оптимального ефективного рівня залежно від клінічного ефекту. Підтримуючу дозу зазвичай приймати один раз на день у вечірній час. Таблетки ковтати, запиваючи водою.

Гостра шизофренія та інші гострі психози. Виражені гострі стани збудження. Манія

Призначати зазвичай 10–50 мг на добу. При виражених розладах і станах помірної тяжкості початкову дозу 20 мг на добу можна при необхідності збільшувати на 10–20 мг кожні 2–3 дні до 80 мг на добу і більше. Максимальна доза на один прийом 40 мг і 150 мг на добу.

Хронічна шизофренія та інші хронічні психози

Підтримуюча доза становить 20–40 мг на добу.

Ажитація у пацієнтів із розумовою відсталістю

Призначати зазвичай 10–20 мг на добу, при необхідності дозу можна збільшити до 30–40 мг на добу.

Пацієнти літнього віку. Необхідно призначати нижні терапевтичні дози.

Порушення функцій нирок. Пацієнтам з порушеннями функцій нирок зуклопентиксол призначати у звичайних дозах.

Порушення функцій печінки. Рекомендується обережне добирання дози, та, якщо можливо, визначення рівня препарату у сироватці крові.

Діти.

Не рекомендується застосування дітям та підліткам через відсутність клінічних даних.

Передозування.

Симптоми: сонливість, кома, екстрапірамідні розлади, судоми, артеріальна гіпотензія, шок, гіпо- або гіпертермія.

При одночасному передозуванні разом із засобами, здатними впливати на серцеву діяльність, були випадки змін на ЕКГ, пролонгації QT, піруетної тахікардії, шлуночкових аритмій та зупинки серця.

Лікування симптоматичне та підтримуюче. Слід вжити заходів щодо підтримання діяльності дихальної та серцево-судинної систем.

Не слід застосовувати епінефрин, оскільки це може призвести до подальшого зниження артеріального тиску. Судоми можуть лікуватись діазепамом, а симптоми порушень руху – з біпериденом.

За необхідності можуть бути вжиті наступні спеціальні заходи:

- Застосування антихолінергічних протипаркінсонічних препаратів у разі виникнення екстрапірамідної симптоматики.
- Седация (бензодіазепінами) у малоймовірному випадку виникнення нервового збудження або емоційної схвильованості або судом.
- Введення норадреналіну внутрішньовенно інфузійно у сольовому розчині, якщо у пацієнта виник шок. Адреналін призначати не можна.
- Необхідно зважити доцільність промивання шлунку.

Побічні реакції.

Небажані ефекти у більшості випадків є дозозалежними. Їхня частота і тяжкість більш виражені на початку терапії та зменшуються при подальшому лікуванні.

Можливий розвиток екстрапірамідних розладів, особливо у початковій фазі терапії. У більшості випадків вони коригуються зниженням дозувань та/або протипаркінсонічними препаратами. Регулярне профілактичне застосування останніх не рекомендується. Протипаркінсонічні препарати не полегшують пізню дискінезію, а можуть посилити. Рекомендується зниження дози або, якщо можливо, припинення терапії зуклопентиксолом. У разі стійкої акатизії рекомендується застосування бензодіазепіну або пропранололу.

Частота побічних реакцій, наведених нижче у таблиці, визначається як:

дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідкісні ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідкісні ($< 1/10000$) або невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи	Рідкісні	Тромбоцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, агранулоцитоз.
Розлади з боку імунної системи	Рідкісні	Гіперчутливість, анафілактична реакція.
Ендокринні розлади	Рідкісні	Гіперпролактинемія.
Розлади метаболізму	Часто	Посилення апетиту, збільшення маси тіла.
	Нечасто	Зниження апетиту, зниження маси тіла.
	Рідкісні	Гіперглікемія, порушення толерантності до глюкози, гіперліпідемія.
Психічні розлади	Часто	Безсоння, депресія, тривожність, нервозність, патологічні сновидіння, збудження, зниження лібідо.
	Нечасто	Апатія, нічні кошмари, посилене лібідо, сплутаність свідомості.

Розлади з боку нервової системи	Дуже часто	Сонливість, акатизія, гіперкінезія, гіпокінезія.
	Часто	Тремор, дистонія, гіпертонус, запаморочення, головний біль, парестезія, порушення уваги, амнезія, порушення ходи.
	Нечасто	Пізня дискінезія, гіперрефлексія, дискінезія, паркінсонізм, синкопе, атаксія, розлади мовлення, гіпотонус, судоми, мігрень.
	Дуже рідкісні	Злоякісний нейролептичний синдром.
Зорові порушення	Часто	Порушення акомодатції, зору.
	Нечасто	Обертальні рухи очей, мідріаз.
Розлади з боку органів слуху та лабіринту	Часто	Запаморочення.
	Нечасто	Гіперакузія, дзвін у вухах.
Серцеві розлади	Часто	Тахікардія, посилене серцебиття.
	Рідкісні	Подовження інтервалу QT на ЕКГ.
Судинні розлади	Нечасто	Артеріальна гіпотензія, припливи.
	Дуже рідкісні	Венозний тромбоемболізм.
Розлади з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Часто	Закладення носа, задишка.
Шлунково-кишкові порушення	Дуже часто	Сухість у роті.
	Часто	Гіперсекреція слини, запор, блювання, диспепсія, діарея.
	Нечасто	Абдомінальний біль, нудота, метеоризм.
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	Нечасто	Порушення функціональних тестів.
	Дуже рідкісні	Холестатичний гепатит, жовтяниця.
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто	Гіпергідроз, свербіж.
	Нечасто	Висип, реакції світлочутливості, порушення пігментації, себорея, дерматит, пурпура.
Скелетно-м'язові порушення	Часто	Міалгія.
	Нечасто	М'язова ригідність, тризм, кривошия.
Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів	Часто	Розлади сечовипускання, затримка сечі, поліурія.
Вагітність, пологи, перинатальний період	Невідома	Синдром відміни у новонароджених.
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Нечасто	Відсутність еякуляції, еректильна дисфункція, оргастичні розлади у жінок, сухість вульвовагінальної ділянки.
	Рідкісні	Гінекомастія, галакторея, аменорея, пріапізм.
Загальні розлади	Часто	Астенія, втомлюваність, нездужання, біль.
	Нечасто	Спрага, гіпотермія, пірексія.

Існують повідомлення про рідкісні випадки пролонгації QT, шлуночкових аритмій: фібриляції шлуночків, шлуночкової тахікардії, піруетної тахікардії, зупинки серця і раптового летального наслідку при застосуванні лікарських засобів, що належать до терапевтичного класу антипсихотиків, у тому числі зуклопентиксолу.

Раптове припинення застосування зуклопентиксолу може супроводжуватися симптомами відміни, найчастішими з яких є нудота, блювання, анорексія, діарея, ринорея, пітливість, міалгії, парестезії, безсоння, неспокій, тривожність та збудження. Пацієнти також можуть

відчувати запаморочення, перемінні відчуття тепла або холоду та тремор. Симптоми зазвичай виникають протягом 1–4 днів після припинення застосування та зменшуються протягом 7–14 днів.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

Упаковка. 100 таблеток у пластиковому контейнері в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Х. Лундбек А/С (H. Lundbeck A/S).

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Оттіліавей 9, 2500 Валбі, Данія (Ottiliavej 9, 2500 Valby, Denmark).