

1. IME ZDRAVILA

Elonva 100 mikrogramov raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 100 mikrogramov korifolitropina alfa v 0,5 ml raztopine za injiciranje.

Korifolitropin alfa je glikoprotein, izdelan v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO) z uporabo tehnologije rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

bistra in brezbarvna vodna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nadzorovana stimulacija jajčnikov (COS) v kombinaciji z uporabo antagonista GnRH za razvoj več foliklov pri ženskah v programu asistirane reprodukcije (ART).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Elonva je treba uvesti pod nadzorom zdravnika, ki je izkušen v zdravljenju težav s plodnostjo.

Odmerjanje

Pri ženskah s telesno maso ≤ 60 kilogramov je treba uporabiti en 100-mikrogramski odmerek, pri tistih s telesno maso > 60 kilogramov pa uporabite en 150-mikrogramski odmerek.

1. dan stimulacije:

Zdravilo Elonva dajte bolnici v obliki enkratne subkutane injekcije, najbolje v trebušno steno, in sicer med zgodnjo folikularno fazo menstrualnega ciklusa.

Priporočeni odmerki zdravila Elonva so bili ugotovljeni samo za shemo zdravljenja z antagonistom GnRH (glejte tudi poglavji 4.1 in 4.4).

5. ali 6. dan stimulacije:

Zdravljenje z antagonistom gonadotropin sproščujočega hormona (GnRH) je treba začeti na 5. dan stimulacije oziroma na 6. dan, odvisno od odziva jajčnikov, t.j. od števila in velikosti rastočih foliklov in/ali od količine estradiola v krvi, antagonist GnRH pa uporabimo za preprečevanje prezgodnjega zvišanja koncentracije luteinizirajočega hormona (LH).

8. dan stimulacije:

Sedem dni po injiciranju zdravila Elonva lahko zdravljenje nadaljujete z vsakodnevnimi injekcijami (rekombinantnega) folikle stimulirajočega hormona ((rek)FSH), dokler ne bodo izpolnjeni kriteriji za sprožitev dokončnega zorenja jajčeca (3 folikli ≥ 17 mm). Dnevni odmerek (rek)FSH je lahko odvisen

od odziva jajčnikov. Pri ženskah, ki se normalno odzivajo na zdravljenje, svetujemo dnevni odmerek 150 i.e. (rek)FSH. Dajanje (rek)FSH na dan uporabe humanega horionskega gonadotropina (hCG) lahko izpustite, odvisno od odziva jajčnikov. Na splošno velja, da je zadosten razvoj foliklov dosežen v povprečju do devetega dne zdravljenja (razpon: od 6. do 18. dne).

Kakor hitro opazite tri folikle premera ≥ 17 mm, dajte bolnici eno injekcijo od 5.000 do 10.000 i.e. hCG isti dan ali naslednji dan, da boste sprožili dokončno zorenje jajčeca. Če je odziv jajčnikov premočan, pa glejte priporočila, ki so podana v poglavju 4.4, da boste kar najbolj zmanjšali tveganje za nastanek sindroma hiperstimulacije jajčnikov (OHSS).

Posebne skupine bolnic

Ledvična okvara: Klinične študije pri bolnicah z ledvično insuficienco niso bile opravljene. Ker je lahko pri teh bolnicah zmanjšano izločanje korifolitropina alfa, uporaba zdravila Elonva pri njih ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Jetrna okvara: Čeprav podatki za bolnice z jetrno okvaro niso na voljo, pa je malo verjetno, da bi jetrna okvara vplivala na izločanje korifolitropina alfa (glejte poglavje 5.2).

Pediatrične bolnice

Glede na odobreno indikacijo uporaba zdravila Elonva pri pediatričnih bolnicah ne pride v poštev.

Način uporabe

Subkutano injiciranje zdravila Elonva lahko izvede ženska sama ali pa ji zdravilo injicira njen partner, pod pogojem, da sta od zdravnika dobila ustrezna navodila. Zdravilo Elonva si smejo same injicirati samo tiste ženske, ki so motivirane in ustrezno usposobljene za to ter imajo dostop do nasveta strokovnjaka.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov,
- tumorji jajčnikov, dojk, maternice, hipofize ali hipotalamusa,
- nenormalne (t.j. nemenstrualne) vaginalne krvavitve brez znanega oz. diagnosticiranega vzroka,
- primarna odpoved jajčnikov,
- ciste na jajčnikih ali povečani jajčniki,
- sindrom hiperstimulacije jajčnikov v pretekli anamnezi (OHSS),
- če ste pri prejšnjem ciklusu nadzorovane stimulacije jajčnikov (COS) dobili več kot 30 foliklov premera ≥ 11 mm, kar je bilo izmerjeno pri ultrazvočnem pregledu,
- bazalno število antralnih foliklov > 20 ,
- fibroidni tumorji maternice, ki so nezdružljivi z nosečnostjo,
- malformacije reproduktivnih organov, ki so nezdružljive z nosečnostjo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

- Pred začetkom zdravljenja je treba pri paru oceniti, ali je njuna neplodnost sploh primerna za tovrstno zdravljenje, in preveriti domnevne kontraindikacije za nosečnost. Še posebej pa je treba te ženske pregledati, da ugotovite, ali imajo morda hipotireozo, adrenokortikalno insuficienco, hiperprolaktinemijo in tumorje hipofize ali hipotalamusa, ter jim uvesti ustrezno specifično zdravljenje.
- Zdravilo Elonva je namenjeno samo za enkratno subkutano injiciranje. V istem ciklusu zdravljenja ženska ne sme prejeti dodatnih injekcij zdravila Elonva.
- V prvih sedmih dneh po prejemu zdravila Elonva ženski ne smete dati (rek)FSH (glejte tudi poglavje 4.2).

- Pri bolnicah z blago, zmerno ali hudo ledvično insuficienco je lahko izločanje korifolitropina alfa zmanjšano (glejte poglavji 4.2 in 5.2), zato uporaba zdravila Elonva pri teh ženskah ni priporočljiva.
- Podatki o uporabi zdravila Elonva v kombinaciji z agonistom GnRH so omejeni. Izsledki majhne nenadzorovane študije pa so pokazali večji odziv jajčnikov kot pri uporabi kombinacije z antagonistom GnRH. Zato uporaba zdravila Elonva ni priporočljiva v kombinaciji z agonistom GnRH (glejte tudi poglavje 4.2).
- Zdravila Elonva niso proučevali pri bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov. Pri teh ženskah uporaba zdravila Elonva ni priporočljiva.
- Študije so pokazale, da je po zdravljenju z zdravilom Elonva odziv jajčnikov močnejši kot pri zdravljenju z vsakodnevnimi odmerki (rek)FSH. Zato so lahko ženske z znanimi dejavniki tveganja za močan odziv jajčnikov še posebej nagnjene k nastanku sindroma hiperstimulacije jajčnikov (OHSS) med ali po zdravljenju z zdravilom Elonva. Pri ženskah, ki imajo prvi ciklus stimulacije jajčnikov in so dejavniki tveganja pri njih le delno znani, pa je priporočljivo skrbno spremljanje, da ugotovite morebiten čezmeren odziv jajčnikov.
- Sindrom hiperstimulacije jajčnikov (OHSS):
OHSS je medicinski sopojav, ki se razlikuje od preprostega povečanja jajčnikov brez zapletov. Klinični znaki in simptomi blagega in zmernega OHSS so trebušne bolečine, slabost, driska, blago do zmerno povečanje jajčnikov in ciste na jajčnikih. Hud OHSS je lahko smrtno nevaren. Klinični znaki in simptomi hudega OHSS so velike ciste na jajčnikih (ki so nagnjene k razpoku), akutne trebušne bolečine, ascites, plevralni izliv, hidrotoraks, dispneja, oligurija, hematološke motnje in povečanje telesne mase. V redkih primerih lahko v povezavi z OHSS nastopijo venski ali arterijski tromboembolizmi.

Znaki in simptomi OHSS so okrepljeni pri uporabi humanega horionskega gonadotropina (hCG) in v času nosečnosti (endogeni hCG). Zgodnji OHSS običajno nastopi v 10 dneh po prejemu hCG in je lahko združen s čezmernim odzivom jajčnikov na spodbujanje z gonadotropini, vendar običajno mine sam ob začetku menstruacije. Pozni OHSS pa nastopi več kot 10 dni po prejemu hCG kot posledica (večplodne) nosečnosti. Zaradi tveganja za nastanek OHSS je treba ženske spremljati še najmanj dva tedna po prejemu hCG.

Da bi tveganje za nastanek OHSS zmanjšali na najmanjšo možno mero, je treba opraviti ultrazvočno oceno razvoja foliklov in/ali določanje serumske koncentracije estradiola pred zdravljenjem in v rednih časovnih razmikih med zdravljenjem. Pri asistiranu reprodukciji obstaja povečano tveganje za OHSS pri 18 ali več foliklih premera 11 mm ali več. Če je vidnih skupaj 30 ali več foliklov, svetujemo, da ne uporabite hCG.

Glede na odziv jajčnikov se lahko za preprečevanje OHSS uporabljajo naslednji ukrepi:

- ustavitev nadaljnjega spodbujanja z gonadotropinom za največ 3 dni (postopno upadanje koncentracije);
- odlog sprožitve dokončnega zorenja jajčec z dajanjem hCG, dokler se koncentracije estradiola ne ustalijo ali zmanjšajo;
- dajanje odmerka hCG, ki je manjši od 10.000 i.e., za sprožitev dokončnega zorenja jajčec, npr. 5000 i.e. hCG ali 250 mikrogramov (rek)hCG (kar ustreza približno 6500 i.e.);
- krioshranjevanje vseh zarodkov za prihodnje prenose;
- ustavitev dajanja hCG in prekinitve ciklusa zdravljenja.

Za podporo lutealni fazi se je treba izogibati uporabi hCG.

Za zmanjšanje tveganja za nastanek OHSS na najmanjšo možno mero je pomembno, da upoštevate priporočeni odmerek zdravila Elonva in shemo zdravljenja ter da skrbno spremljate odziv jajčnikov pri ženski.

- Pri vseh vrstah zdravljenja z gonadotropini so poročali o večplodnih nosečnostih in rojstvu več otrok. Pred začetkom zdravljenja morate žensko in njenega partnerja torej obvestiti o potencialnih tveganjih za mater (zapleti med nosečnostjo in pri porodu) in novorojenčka (majhna porodna teža). Pri ženskah v programu asistirane reprodukcije je tveganje za večplodno nosečnost povezano predvsem s številom prenesenih zarodkov.
- Ker imajo neplodne ženske v programu asistirane reprodukcije, še posebej pri IVF, pogosto anomalije jajcevodov, je lahko pri njih povečana incidenca ektopičnih nosečnosti. Pomembno je, da zgodaj opravite ultrazvočno preiskavo in potrdite intrauterino nosečnost ter izključite možnost ektopične nosečnosti.
- Incidenca kongenitalnih malformacij po asistirani reprodukciji je lahko nekoliko večja kot po spontani zanositvi. Menijo, da je to posledica razlik v značilnostih staršev (npr. starosti matere, značilnostih sperme) in večje incidence večplodnih nosečnosti.
- Poročali so o nastanku tako benignih kot malignih novotvorb na jajčnikih in na drugih delih reproduktivnega sistema pri ženskah, ki so prejele več shem zdravljenja neplodnosti, ni pa še bilo ugotovljeno, ali zdravljenje z gonadotropini poveča osnovno tveganje za nastanek teh tumorjev pri neplodnih ženskah ali ne.
- Pri ženskah, ki imajo splošno priznane dejavnike tveganja za tromboembolične sopojavae, na primer pri tistih s tromboembolični sopojavae v osebni ali družinski anamnezi, hudo debelostjo (indeks telesne mase $> 30 \text{ kg/m}^2$) ali trombofilijo, lahko zdravljenje z gonadotropini dodatno poveča omenjeno tveganje. Pri teh ženskah je torej treba pretehtati koristi in tveganja uporabe gonadotropinov. Treba pa je upoštevati, da tudi sama nosečnost prinaša povečano tveganje za trombozo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja zdravila Elonva z drugimi zdravili niso izvedli. Ker pa korifolitropin alfa ni substrat za encime citokroma P450, ni pričakovati nikakršnih presnovnih interakcij z drugimi zdravili.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

O tveganju za teratogene učinke po nadzorovani stimulaciji jajčnikov pri klinični uporabi gonadotropinov niso poročali. V primeru, da je prišlo v času nosečnosti do nenamerne izpostavljenosti zdravilu Elonva, pa do sedanji klinični podatki niso zadostni, da bi lahko izključili neželeni izid nosečnosti. V študijah pri živalih so opazili toksičnost oz. vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte predklinične podatke o varnosti v poglavju 5.3). Uporaba zdravila Elonva med nosečnostjo ni indicirana.

Dojenje

Uporaba zdravila Elonva med dojenjem ni indicirana.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Zdravilo Elonva lahko povzroči omotico. Ženskam svetujte, naj v primeru omotičnosti ne vozijo in ne upravljajo s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje prijavljeni neželeni učinki med zdravljenjem z zdravilom Elonva v kliničnih preskušanjih so bili OHSS (5,2%, glejte tudi poglavje 4.4), bolečine (4,1%) in neugodje (5,5%) v

medenici, glavobol (3,2%), slabost (1,7%), utrujenost (1,4%) in težave z dojkami (vključno z bolečnostjo) (1,2%).

V spodnji preglednici so podani glavni neželeni učinki pri ženskah, zdravljenih z zdravilom Elonva v kliničnih preskušanjih, razvrščeni po organskih sistemih in po pogostnosti; pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni živčevja	pogosti občasni	glavobol omotica
Bolezni prebavil	pogosti občasni	slabost trebušne bolečine, bruhanje, driska, zaprtje in napihnjenost trebuha
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti občasni	OHSS, bolečine in neugodje v medenici, težave z dojkami torzija jajčnikov
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost

Poleg tega so poročali tudi o ektopični nosečnosti, splavu in večplodni nosečnosti, ki naj bi bili povezani s postopki asistiranje reprodukcije ali z nosečnostjo.

4.9 Preveliko odmerjanje

Dajanje več kot ene injekcije zdravila Elonva v posameznem ciklusu zdravljenja ali uporaba prevelikega odmerka zdravila Elonva in/ali (rek)FSH verjetno povečata tveganje za OHSS. Za ukrepe za preprečevanje in zdravljenje OHSS glejte poglavje 4.4.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Spolni hormoni in modulatorji genitalnega sistema, gonadotropini
oznaka ATC: G03GA09

Korifolitropin alfa je dolgotrajnejši stimulant rasti foliklov in ima enak farmakodinamični profil kot (rek)FSH, vendar znatno daljše trajanje aktivnosti FSH. Ker je zmožen sprožiti in ohranjati rast več foliklov ves teden, lahko ena subkutana injekcija priporočenega odmerka zdravila Elonva nadomesti prvih sedem injekcij kateregakoli pripravka (rek)FSH za vsakodnevno dajanje pri ciklusu zdravljenja z nadzorovano stimulacijo jajčnikov. Dolgo trajanje aktivnosti FSH je bilo doseženo z dodajanjem karboksi-terminalnega peptida β podenote humanega horionskega gonadotropina (hCG) β verigi humanega FSH. Korifolitropin alfa nima nobene intrinzične aktivnosti LH/hCG.

Podatki iz kliničnih preskušanj

V dveh randomiziranih, dvojno slepih kliničnih preskušanjih so pri zdravljenju z eno subkutano injekcijo 100 mikrogramov zdravila Elonva (preskušanje A) ali 150 mikrogramov zdravila Elonva (preskušanje B) v prvih sedmih dneh nadzorovane stimulacije jajčnikov dosegli bistveno večje število dobljenih jajčec kot pa pri zdravljenju z dnevnim odmerkom 150 ali 200 i.e. (rek)FSH, vendar je bila razlika še vedno v okviru opredeljenih meja enakovrednosti obeh zdravil.

Primarna spremenljivka učinkovitosti	Preskušanje A telesna masa ≤ 60 kg		Preskušanje B telesna masa > 60 kg	
	100 mikrogramov zdravila Elonva (n=268)	150 i.e. (rek)FSH (n=128)	150 mikrogramov zdravila Elonva (n=756)	200 i.e. (rek)FSH (n=750)
Srednje število dobljenih jajčec	13,3	10,6	13,7	12,5
Razlika [95 % IZ]	2,5 [1,2; 3,9]		1,2 [0,5; 1,9]	

V preskušanju s 150 mikrogrami zdravila (preskušanje B) so kot primarni parameter učinkovitosti zdravila Elonva v neposredni primerjavi z (rek)FSH upoštevali tudi nosečnost in so ugotovili podobne stopnje uspešnosti.

Primarna spremenljivka učinkovitosti	Preskušanje B telesna masa > 60 kg	
	150 mikrogramov zdravila Elonva (n=756)	200 i.e. (rek)FSH (n=750)
Sprotno določena pogostnost nosečnosti (%)	38,9	38,1
Razlika [95 % IZ]	0,9 [-3,9; 5,7]	

Razen nekoliko večje incidence OHSS (čeprav razlika ni bila statistično značilna) je bil profil varnosti ene injekcije zdravila Elonva podoben kot pri uporabi vsakodnevnih injekcij (rek)FSH (glejte tudi poglavje 4.8).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Elonva za vse skupine pediatrične populacije s hipogonadotropnim hipogonadizmom. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Razpolovna doba izločanja korifolitropina alfa je 69 ur (59 do 79 ur¹). Po uporabi priporočenega odmerka so serumske koncentracije korifolitropina alfa zadostne, da ohranjajo rast več foliklov ves teden, kar opraviči zamenjavo prvih sedmih vsakodnevnih injekcij (rek)FSH z eno samo subkutano injekcijo zdravila Elonva pri nadzorovani stimulaciji jajčnikov, da bi dosegli razvoj več foliklov in zanositev v programu asistirane reprodukcije (glejte poglavje 4.2).

Po enkratni subkutani injekciji zdravila Elonva je največja serumska koncentracija korifolitropina alfa dosežena po 44 urah (od 34 do 57 urah¹). Njegova absolutna biološka uporabnost je 58% (od 48 do 70 %¹), porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnotežja je 9,2 l (od 6,5 do 13,1 l¹), očistek pa znaša 0,13 l/h (od 0,10 do 0,18 l/uro¹). Farmakokinetične lastnosti korifolitropina alfa so neodvisne od danega odmerka v širokem razponu odmerkov (od 7,5 do 240 mikrogramov).

Izpostavljenost korifolitropinu alfa je odvisna od telesne mase. V kliničnih študijah so bile serumske koncentracije korifolitropina alfa po dajanju 100 mikrogramov korifolitropina alfa ženskam s telesno maso ≤ 60 kilogramov podobne kot po dajanju 150 mikrogramov korifolitropina alfa > 60 kilogramov.

Po porazdelitvi, presnovi in izločanju je korifolitropin alfa zelo podoben drugim gonadotropinom, kot so FSH, hCG in LH. Po absorpciji v kri se korifolitropin alfa porazdeli predvsem v jajčnike in ledvica. Korifolitropin alfa se izloča predvsem skozi ledvice, zato je njegovo izločanje lahko zmanjšano pri bolnicah z ledvično insuficienco (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Tudi presnova v jetrih prispeva k izločanju korifolitropina alfa, vendar v majhni meri. Čeprav ni podatkov za bolnice z jetrno okvaro, je malo verjetno, da bi jetrna okvara vplivala na farmakokinetični profil korifolitropina alfa.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

¹ Napovedani razpon za 90% preiskovank.

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti ter toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih se odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Toksikološke študije razmnoževanja pri podganah in kuncih so pokazale, da korifolitropin alfa ne vpliva na plodnost. Dajanje korifolitropina alfa podganam in kuncem pred parjenjem in neposredno po parjenju ter v času zgodnje brejosti je vodilo do embriotoksičnosti, pri kuncih pa so opazili teratogenost, ko so jim zdravilo dajali pred parjenjem. Vendar bi tako embriotoksičnost kot teratogenost lahko šteli za posledici superovulatornega stanja živali, katerih telo ni moglo vzdrževati števila zarodkov nad fiziološko zgornjo mejo. Pomembnost teh izsledkov za klinično uporabo zdravila Elonva je omejena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev citrat
saharoza
polisorbat 20
metionin
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2°C - 8°C). Zaradi pripravnosti lahko ženske shranjujejo zdravilo pri temperaturi do 25°C za obdobje največ 1 meseca.

Ne zamrzujte.

Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Elonva je na voljo v napolnjenih 1ml injekcijskih brizgah (iz hidrolitičnega stekla tipa I), zaprtih z bati iz bromobutilnega elastomera in z zaščitno zaporko. Injekcijske brizge so opremljene z avtomatičnim varnostnim sistemom, ki preprečuje poškodbe zaradi vboda igle po končani uporabi, in so pakirane skupaj s sterilno injekcijsko iglo. Vsaka napolnjena brizga vsebuje 0,5 ml raztopine za injiciranje.

Zdravilo Elonva je na voljo v pakiranjih s po 1 napolnjeno injekcijsko brizgo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravila Elonva ne uporabljajte, če raztopina ni bistra.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/09/609/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

25 januar 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23.08.2010

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.emea.europa.eu/>.