

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TUADIN 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de donepezil 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 158,65 mg.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, de culoare albă, cu diametrul de aproximativ 9,3 mm, prevăzute cu o linie mediană pe una din fețe. Linia mediană are rol de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

-Tratamentul simptomatic al bolii Alzheimer în formele ușoare și moderat severe.

4.2. Doze și mod de administrare

Adulți /Vârșnici:

Tratamentul se va iniția cu 5 mg Tuadin/zi în priză unică. Tuadin se va administra oral, seara, înainte de culcare. Posologia de 5 mg /zi se va menține minimum o lună, durată necesară evaluării primului răspuns clinic la tratament și atingerii stării de echilibru a concentrației plasmatice a clorhidratului de donepezil.

În funcție de rezultatele clinice obținute după prima lună de tratament cu 5 mg/zi, dozele de Tuadin pot fi crescute la 10 mg/zi (în priză unică).

Doza zilnică maximă recomandată este de 10 mg. Nu există studii clinice în ceea ce privește administrarea a mai mult de 10 mg Tuadin/zi.

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de către un medic specialist cu experiență în diagnosticul și tratamentul demenței Alzheimer. Diagnosticul trebuie stabilit în conformitate cu ghidurile aprobate (de exemplu DSM IV, ICD 10). Tratamentul cu clorhidrat de donepezil trebuie început numai dacă există un aparținător care să monitorizeze cu regularitate administrarea medicamentului de către pacient. Tratamentul de întreținere poate fi continuat atât timp cât există un beneficiu terapeutic pentru pacient. Prin urmare, beneficiul clinic al clorhidratului de donepezil trebuie reevaluat la intervale regulate de timp.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului atunci când efectul terapeutic dorit nu mai este prezent. Răspunsul individual la clorhidrat de donepezil nu poate fi anticipat.

La întreruperea tratamentului s-a observat reducerea progresivă a efectelor benefice produse de donepezil.

Copii și adolescenți:

Administrarea de Tuadin la această categorie de vârstă nu este recomandată.

Insuficiență renală:

Aceeași schemă terapeutică se aplică și la pacienții cu insuficiență renală deoarece clearance-ul clorhidratului de donepezil nu este afectat de această condiție.

Insuficiență hepatică:

În cazul insuficienței hepatice ușoare-moderate, datorită unei posibile creșteri la expunerea de clorhidrat de donepezil (vezi pct. 5.2), stabilirea dozelor se va adapta în funcție de toleranța individuală a pacientului la medicament. Nu există date în ceea ce privește administrarea de clorhidrat de donepezil la pacienții care suferă de insuficiență hepatică severă.

Mod de administrare:

Tuadin se va administra o dată pe zi, seara, imediat înainte de culcare. Dacă apar tulburări de somn, administrarea de Tuadin se va face dimineața, atâta timp cât reacțiile adverse colinergice nu limitează această administrare.

4.3. Contraindicații

Hipersensibilitate la clorhidratul de donepezil, la derivați piperidinici sau la oricare dintre excipienții medicamentului.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu a fost investigată utilizarea de clorhidrat de donepezil la pacienții cu demență severă Alzheimer și alte tipuri de demență (ex: demența) sau alte tipuri de tulburări de memorie (de exemplu declinul cognitiv corelat cu vârsta).

Anestezie:

Clorhidratul de donepezil, ca și alți inhibitori de colinesterază pot determina accentuarea relaxării musculare de tip succinilcolină în timpul anesteziei.

Sistem cardiovascular:

Datorită acțiunii lor farmacologice, inhibitorii de colinesterază pot avea efect vagotonic asupra ritmului cardiac, determinând de exemplu, bradicardie. De eventualitatea apariției acestui efect se va ține cont în special la pacienții cu sindromul sinusului bolnav sau cu alte tulburări de conducere cardiacă supraventriculară, cum ar fi blocul sino-atrial sau atrio-ventricular. Au fost raportate cazuri de sincope și convulsii. În timpul examinării acestor pacienți se va lua în considerare posibilitatea apariției de bloc cardiac sau de pauze sinusale prelungite.

Gastro-intestinal:

Pacienții cu risc crescut de a dezvolta ulcer, în special cei cu antecedente de afecțiuni ulceroase sau cei sub tratament concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene vor trebui supravegheați suplimentar în timpul administrării de clorhidrat de donepezil. Totuși, datele din literatură au demonstrat că studiile clinice nu au dus la creșterea incidenței ulcerelor sau a sângerărilor gastro-intestinale comparativ cu placebo.

Genito-urinar:

Colinomimeticele pot determina retenție urinară.

Tulburări neurologice:

Colinomimeticele pot determina crize convulsive generalizate. Totuși, convulsiile pot fi o manifestare a bolii Alzheimer. Colinomimeticele pot determina exacerbarea sau inducerea simptomelor extrapiramidale.

Tulburări bronhopulmonare:

Datorită activității lor colinomimetice, inhibitorii de colinesterază trebuie prescriși cu precauție bolnavilor cu antecedente de astm sau cu boli pulmonare obstructive.

Administrarea de clorhidrat de donepezil concomitent cu alți inhibitori de acetilcolinesterază, agoniști sau antagoniști ai sistemului colinergic trebuie evitată.

Insuficiență hepatică severă:

Nu există date în ceea ce privește administrarea de donepezil la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Tuadin conține lactoză.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Mortalitatea în studiile clinice privind demența vasculară

Au fost realizate trei studii clinice cu durata de 6 luni investigând pacienți care îndeplinesc criteriile de includere NINDS-AIREN pentru demență vasculară (DVa) probabilă sau posibilă. Criteriile NINDS-AIREN sunt concepute pentru a identifica pacienții a căror demență pare a fi datorată exclusiv unor cauze vasculare și a exclude pacienții cu boală Alzheimer. În primul studiu, ratele de mortalitate au fost 2/198 (1,0%) pentru clorhidrat de donepezil 5 mg, 5/206 (2,4%) pentru clorhidrat de donepezil 10 mg și 7/199 (3,5%) pentru placebo. În cel de-al doilea studiu, ratele de mortalitate au fost 4/208 (1,9%) pentru clorhidrat de donepezil 5 mg, 3/215 (1,4%) pentru clorhidrat de donepezil 10 mg, și 1/193 (0,5%) pentru placebo. În cel de-al treilea studiu ratele de mortalitate au fost 11/648 (1,7%) pentru clorhidrat de donepezil 5 mg și 0/326 (0%) pentru placebo. Rata de mortalitate combinată pentru cele trei studii de DVa în grupul pacienților tratați cu clorhidrat de donepezil (1,7%) a fost numeric mai mare decât cea din grupul pacienților la care s-a administrat placebo (1,1%), cu toate că această diferență nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic.

Majoritatea deceselor survenite fie la pacienții tratați cu clorhidrat de donepezil fie la cei la care s-a administrat placebo par a fi determinate de diferite cauze de natură vasculară, care pot fi anticipate la această populație de vârnici cu boli vasculare subiacente. O analiză a tuturor evenimentelor vasculare grave neletale și letale a arătat că nu există diferență în ceea ce privește frecvența de apariție în grupul pacienților tratați cu clorhidrat de donepezil comparativ cu placebo.

O analiză combinată a studiilor de boală Alzheimer (n=4146) și atunci când aceste studii de boală Alzheimer au fost combinate cu alte studii de demență incluzând studiile de demență vasculară (n total=6888), rata de mortalitate în grupul pacienților la care s-a administrat placebo a depășit-o numeric pe cea din grupul pacienților tratați cu clorhidrat de donepezil.

Copii și adolescenți:

Administrarea de Tuadin la această categorie de vârstă nu este recomandată.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Clorhidratul de donepezil și metaboliții săi nu inhibă metabolismul teofilinei, warfarinei, cimetidinei sau digoxinului la om.

Metabolismul clorhidratului de donepezil nu este modificat de administrarea concomitentă a digoxinului și a cimetidinei. Studiile *in vitro* au demonstrat că sistemul citocrom P450 (prin isoenzima 3A4) și într-o măsură mai mică isoenzimele 2D6 sunt implicate în metabolismul donepezilului.

Studiile privind interacțiunile medicamentoase *in vitro* au demonstrat că ketoconazolul și chinidina (inhibitori ai CYP3A4 și 2D6) inhibă metabolismul clorhidratului de donepezil. În consecință, acestea, precum și alți inhibitori de CYP3A4, cum ar fi itraconazolul și eritromicina, și inhibitorii de CYP2D6 precum fluoxetina pot inhiba metabolismul donepezilului. Date din literatură au arătat că nivelul concentrației medii de clorhidrat de donepezil a crescut cu 30% în urma administrării concomitente de ketoconazol.

Inductorii enzimatici precum rifampicina, fenitoinul, carbamazepina și alcoolul pot diminua concentrațiile serice de clorhidrat de donepezil.

În absența datelor privind amplitudinea acestor efecte inductorii sau inhibitorii, aceste asociații medicamentoase se vor utiliza cu precauție.

Clorhidratul de donepezil poate modifica activitatea altor tratamente anticolinergice. Se poate produce o potențare a activității colinergice în urma administrării concomitente de medicamente cum ar fi: succinilcolina, alți agenți blocați ai sistemului neuromuscular, agoniști colinergici sau betablocați cu acțiune asupra conducerii cardiace.

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii clinice controlate la femeile însărcinate. Experiențele pe animale nu au pus în evidență efecte teratogene, dar a fost observată toxicitate peri- și post-natală (vezi pct.5.3).

Nu există suficiente date privind expunerea femeilor însărcinate la clorhidrat de donepezil. De aceea, clorhidrat de donepezil nu se va administra în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Clorhidratul de donepezil se excretă în lapte, la șobolani. Nu se știe dacă clorhidratul de donepezil se excretă în laptele uman; nu există studii în acest sens. În consecință, nu este recomandată alăptarea în timpul tratamentului cu clorhidrat de donepezil.

4.7.Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Boala Alzheimer poate influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În plus, donepezilul poate duce la apariția oboselii, vertijului și crampelor musculare, mai ales la începutul tratamentului sau la creșterea dozelor. Abilitatea pacienților cu boală Alzheimer aflați sub tratament cu donepezil, de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, trebuie evaluată cu regularitate de către medicul curant.

4.8.Reacții adverse

Reacțiile adverse care apar au fost enumerate pe criteriul frecvenței, după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100, < 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000, < 1/100$); rare ($\geq 1/10000, < 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), incluzând cazuri izolate.

Infecții și infestări:

-frecvente: guturai.

Tulburări metabolice și de nutriție:

-frecvente: anorexie.

Tulburări psihice :

-frecvente: halucinații, agitație, comportament agresiv. Aceste manifestări dispar fie la reducerea dozelor, fie la întreruperea tratamentului.

Tulburări ale sistemului nervos :

-frecvente: sincopă (se va lua în considerare și posibilitatea apariției stopului cardiac), amețeală, insomnie.

-mai puțin frecvente: atac de apoplexie;

-rare: simptome extrapiramidale.

Tulburări cardiace :

-mai puțin frecvente: bradicardie;

-rare: bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular.

Tulburări gastro-intestinale:

-foarte frecvente: diaree, greață;

-frecvente: vomă, tulburări abdominale;

-mai puțin frecvente: hemoragie gastrointestinală, ulcer gastric și duodenal.

Tulburări hepato-biliare:

-rare: disfuncții hepatice, inclusiv hepatită. În cazul apariției unor disfuncții hepatice inexplicabile este indicată întreruperea administrării de clorhidrat de donepezil.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat :

-frecvente: rash, prurit.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

-frecvente: crampe musculare.

Tulburări renale și ale căilor urinare:

-frecvente: incontinență urinară.

Tulburări generale:

-foarte frecvente: cefalee;

-frecvente: oboseală, durere.

Investigații diagnostice:

-mai puțin frecvente: creșterea ușoară a concentrației serice a creatinkinazei musculare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9.Supradozaj

Doza letală medie de clorhidrat de donepezil în urma administrării unei singure doze orale la șoareci și șobolani este de 45, respectiv 32 mg/kg, sau de aproximativ 225, respectiv de 160 de ori mai mare decât doza maximă recomandată la om, de 10 mg pe zi.

Simptome:

Semnele de stimulare colinergică, în legătură cu doza, au fost observate la animale. Acestea sunt: reducerea mișcărilor spontane, poziție înclinată, mers nesigur, lăcrimare, convulsii clonice, depresie respiratorie, salivatie, mioză, fasciculații și temperatura corporală superficială scăzută. Supradozajul inhibitorilor de colinesterază poate produce criza colinergică caracterizată prin greață severă, vărsături, salivatie, transpirație, bradicardie, hipotensiune, deprimare a respirației, colaps și convulsii. Există posibilitatea scăderii marcate a tonusului muscular care poate avea ca rezultat decesul dacă sunt implicați și mușchii respiratori.

Tratament:

Ca în orice caz de supradozaj, trebuie utilizate măsurile generale de susținere. Anticolinergicele terțiare cum ar fi atropina, pot fi folosite ca antidot în caz de supradozaj cu clorhidrat de donepezil. Se recomandă administrarea intravenoasă treptată de sulfat de atropină: doza inițială de 1-2 mg i.v. urmând ca dozele următoare să fie ajustate în funcție de răspunsul clinic. Răspunsuri atipice în ceea ce privește tensiunea arterială și alura ventriculară s-au semnalat și la alte colinomimetice când au fost asociate cu anticolinergice cuaternare de tip glicopiroilat. Nu se cunoaște dacă clorhidratul de donepezil și/sau metaboliții săi pot fi eliminați prin dializă (hemodializa, dializă peritoneală sau hemofiltrare).

5.PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1.Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: substanțe pentru tratamentul demenței; anticolinesterazice.

Cod ATC: N06DA02.

Clorhidratul de donepezil este un inhibitor specific și reversibil al acetilcolinesterazei, principala colinesterază de la nivelul creierului. *In vitro*, clorhidratul de donepezil are o activitate inhibitoare

asupra acetilcolinesterazei de 1000 ori mai mare decât a butirilcolinesterazei, o enzimă care este prezentă mai ales în afara sistemului nervos central.

Demență Alzheimer

La pacienții cu boala Alzheimer cuprinși în studii clinice, administrarea unei doze unice zilnice de 5 mg sau 10 mg donepezil a determinat, după atingerea stării de echilibru, o inhibare a activității acetilcolinesterazei (masurată la nivelul membranei eritrocitului) la 63,6% și respectiv 77,3%, masurată post- doză. S-a demonstrat ca inhibarea acetilcolinesterazei din hematii (AChE) de către clorhidratul de donepezil corespunde efectelor de la nivelul cortexului. În plus a fost demonstrată o corelație semnificativă între nivelurile plasmatiche de clorhidrat de donepezil, inhibarea colinesterazei și modificările în ADAS-cog, o scală senzitivă care evaluează cunoașterea. Potențialul clorhidratului de donepezil de modificare a progresiei neuropatologiei nu a fost studiat. Astfel donepezilul nu se poate considera a avea un efect asupra progresiei bolii.

Eficacitatea tratamentului cu donepezil a fost investigată în patru studii placebo-controlate, 2 studii cu durata de 6 luni și 2 studii cu durata de 1 an.

În cadrul studiilor cu durata de 6 luni, s-a efectuat o analiză la terminarea tratamentului cu donepezil, utilizând o combinație a 3 criterii de eficacitate: ADAS-cog (aprecierea performanței cognitive), interviul clinicianului bazat pe informațiile primite de la persoana care îngrijește bolnavul (aprecierea funcției globale) și subscalele activităților cotidiene din cadrul scalei de evaluare a demenței clinice (aprecierea capacității de relaționare în comunitate, la domiciliu și a activităților legate de pasiuni și igienă personală).

Pacienții care au îndeplinit criteriile prezentate mai jos se consideră că răspund la tratament.

Răspuns = Ameliorarea ADAS-Cog cu cel puțin 4 puncte.

Nicio deteriorare a interviului clinicianului bazat pe informațiile primite de la persoana care îngrijește bolnavul.

Nicio deteriorare a subscalei activităților cotidiene din cadrul scalei de evaluare a demenței clinice.

	% Răspuns	
	Populația în intenție de tratament n=365	Populația evaluabilă n=352
Grup placebo	10%	10%
Grup Donepezil 5 mg	18% *	18% *
Grup Donepezil 10 mg	21% *	22% **

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Donepezil a produs o creștere semnificativă din punct de vedere statistic, dependentă de doză a procentului de pacienți care se consideră că răspund la tratament.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

Nivelurile plasmatiche maxime se ating la 3-4 ore după administrarea orală. Concentrațiile plasmatiche și aria de sub curbă cresc proporțional cu doza. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 70 de ore, astfel încât administrarea mai multor doze unice zilnice determină atingerea treptată a dozei de prag terapeutic. Doza de prag terapeutic se atinge după 3 săptămâni de la inițierea terapiei. După atingerea concentrațiilor de prag terapeutic, concentrațiile plasmatiche de clorhidrat de donepezil și activitatea sa farmacodinamică prezintă variații foarte mici în timpul a 24 ore. Absorbția de donepezil clorhidrat nu este afectată de alimentație.

Distribuție:

Clorhidratul de donepezil este legat aproximativ 95% de proteinele plasmatică. Legarea de proteinele plasmatică a metabolitului activ 6-O-desmetildonepezil nu este cunoscută. Distribuția donepezilului clorhidrat în diferitele țesuturi nu a fost bine studiată. Într-un studiu pe voluntari sănătoși de sex masculin, la 240 de ore după administrarea unei doze unice zilnice de 5 mg clorhidrat de donepezil marcat cu ^{14}C , aproximativ 28% a fost regăsit. Aceasta demonstrează că clorhidratul de donepezil și/sau metabolizii săi rămân în organism mai mult de 10 zile.

Metabolizare/excreție:

Clorhidratul de donepezil este excretat în urină intact și metabolizat de sistemul citocrom P450 în mai mulți metabolizii, nu toți identificați. După administrarea unei doze unice de 5 mg donepezil clorhidrat marcat cu ^{14}C , radioactivitatea plasmatică, exprimată procentual din doza administrată, a fost regăsită astfel: donepezil clorhidrat intact (30%), donepezil 6-O-desmetil (11%-numai metabolit care are activitate similară cu donepezilul clorhidrat), donepezil-cis-N-oxid (9%), donepezil 5-O-desmetil (7%) și glucuronid conjugat de donepezil 5-O-desmetil (3%). Aproximativ 57% din totalul radioactivității a fost regăsit în urină (17% ca donepezil nemodificat) și 14, 5% în fecale sugerând biotransformarea și excreția urinară ca prime căi de eliminare. Nu există dovezi care să sugereze recircularea hepatică a donepezilului clorhidrat și/sau a unuia din metabolizii săi. Concentrațiile plasmatică de donepezil se micșorează cu un timp de înjumătățire de aproximativ 70 de ore. Sexul, rasa și fumatul nu au influențat semnificativ concentrațiile plasmatică ale clorhidratul de donepezil. Farmacocinetica clorhidratul de donepezil nu a fost studiată la subiecții vârstnici sănătoși sau la bolnavii cu Alzheimer. Nivelurile medii plasmatică la acești pacienți sunt asemănătoare cu cele ale voluntarilor sănătoși tineri. Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată au prezentat concentrații crescute de donepezil la starea de echilibru; ASC medie cu 48% și C_{\max} medie cu 39% (vezi pct. 4.2).

5.3.Date preclinice de siguranță

Studii extinse pe animale de laborator au demonstrat că clorhidratul de donepezil are puține alte efecte adverse decât cele de stimulant colinergic (vezi pct. 4.9). Donepezil nu este mutagen, conform testelor de mutagenitate efectuate pe celule bacteriene și de mamifere. Au fost observate *in vitro* unele efecte clastogenice, dar numai la concentrații mai mari decât cele de toxicitate celulară și de 3.000 ori mai mari decât concentrațiile plasmatică de prag observate. *In vivo* nu au fost observate efecte clastogenice sau alte efecte genotoxice pe modelele micronucleare de șoareci. Date despre potențialul carcinogenic nu sunt încă disponibile. Clorhidratul de donepezil nu are efecte asupra fertilității șobolanilor, și nu a fost teratogenic la șobolani sau iepuri, dar are un oarecare efect asupra mortalității perinatale când este administrat la femele gestante de șobolan în doze de 50 de ori mai mari decât doza umană.

6.PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1.Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Hidroxiopropilceluloză

Celuloză microcristalină

Stearat de magneziu

Film Opadry White 02H28525

HPMC 2910/Hipromeloză 5cP

Dioxid de titan (E 171)

Propilenglicol

Talc

6.2.Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3.Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4.Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5.Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PVC-PE-PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate.

Cutie cu 6 blistere din PVC-PE-PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate.

Cutie cu 9 blistere din PVC-PE-PVDC/Al a câte 10 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6.Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7.DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA

Str. Valea Lupului nr. 1, 707410 Iași, România

8.NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12385/2019/01-02-03

9.DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Noiembrie 2008

Reînnoire - August 2019

10.DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.