

VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Borgal vet 200 mg/ml + 40 mg/ml injektioneste, liuos naudalle, hevoselle ja sialle

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi ml sisältää:

Vaikuttavat aineet:

Sulfadoksiini 200,0 mg

Trimetopriimi 40,0 mg

Apuaineet:

Apuaineiden ja muiden ainesosien laadullinen koostumus
Natriumhydroksidi
Glyseroliformaali
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Kellertävä liuos, liuoksen lievä tummeneminen tulpan lävistyksen jälkeen ei heikennä valmisteiden tehoa.

3. KLIINISET TIEDOT

3.1 Kohde-eläinlajit

Nauta, hevonen ja sika.

3.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Nauta, hevonen ja sika:

Trimetopriimille ja sulfonamidille herkkien mikro-organismien aiheuttamat infektiot, esimerkiksi pneumonia, bronkiitti, urogenitaalielinten infektiot, mastiitti, MMA-kompleksi emakoilla, postoperatiivinen käyttö, haavainfektiot ja sepsis.

3.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä sulfavalmisteille.

Ei saa käyttää, jos hematopoieesi heikentynyt.

3.4 Erityisvaroitukset

Ei ole.

3.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajeilla:

Hoidon aikana on huolehdittava riittävästä juomaveden saannista. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa vastasyntyneitä ja maksa- ja munuaisvikaisia.

Joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa liuoksesta saattaa alhaisissa lämpötiloissa saostua hiukan kiteistä

ainetta. Tämä liukenee, kun pulloa lämmitetään lyhyen aikaa kuumassa vedessä.

Valmisteen käytön tulee perustua kohdepatogeeni(e)n tunnistamiseen ja herkkyysmäärittämiseen. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon on perustuttava epidemiologiseen tietoon kohdepatogeenien herkkyystasolla tai paikallisella/alueellisella tasolla.

Eläinlääkkeen käytössä on noudatettava virallisia, kansallisia ja alueellisia mikrobilääkkeiden käyttösuosituksia.

Antibioottia sisältävän erotusmaidon juottamista vasikoille tulee välttää maidon varoajan loppuun asti (lukuun ottamatta ternimaitovaihetta), koska se voi valikoida antibioottiresistenttien kantoja vasikan suolistossa ja lisätä näiden bakteerien erittymistä ulosteeseen.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkettä eläimille antavan henkilön on noudatettava:

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä sulfonamideille tulee välttää kosketusta eläinlääkkeen kanssa. Jos vahingossa injisoit itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytettävä hänelle pakkausselostetta tai myyntipäällystä. Kädet on hyvä pestä aina valmisteen antamisen jälkeen.

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät ympäristön suojeluun:

Ei oleellinen.

3.6 Haittatapahtumat

Nauta, hevonen ja sika:

Hyvin harvinainen (< 1 eläin 10 000 hoidetusta eläimestä, yksittäiset ilmoitukset mukaan luettuina):	Anafylaksia
Määrittämätön esiintymistiheys (ei voida arvioida käytettävissä olevan tiedon perusteella):	Yliherkkyys (kuten urtikaria) Paikallinen ärsytys ja turvotus injektio kohdassa Lihäsärsytys ¹

¹ Lihaksensisäisten injektioiden yhteydessä.

Haittatapahtumista ilmoittaminen on tärkeää. Se mahdollistaa eläinlääkkeiden turvallisuuden jatkuvan seurannan. Ilmoitukset lähetetään mieluiten eläinlääkärin kautta joko myyntiluvan haltijalle tai kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Katso pakkausselosteesta lisätietoja yhteystiedoista.

3.7 Käyttö tiineyden, laktaation tai muninnan aikana

Eläinlääkkeen turvallisuutta tiineyden ja laktaation aikana ei ole selvitetty.

Tiineys:

Käyttöä ei suositella tiineyden aikana, koska eläinlääke sisältää glyseroliformaalia.

Laktaatio:

Ei oleellinen.

3.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muunlaiset yhteisvaikutukset

Borgal vet saattaa vahvistaa para-aminobentsoehappoesterien ryhmään kuuluvien paikallispuudutteen (prokaiini, tetrakaiini), salisylaattien ja fenyylibutatsonin vaikutusta.

3.9 Antoreitit ja annostus

Nauta ja sika: Laskimonsisäiseen, lihaksensisäiseen tai ihonalaiseen käyttöön.

Hevonen: Laskimonsisäiseen tai lihaksensisäiseen käyttöön.

Oikean annostuksen varmistamiseksi eläimen paino on määritettävä mahdollisimman tarkasti.

Normaali annos kaikille eläinlajeille on 15 mg vaikuttavia aineita yhteensä/elopainokilo vuorokaudessa, eli 3 ml/50 kg vrk:ssa.

Kohde eläinlaji	Annos
Täysikasvuinen nautaeläin, hevonen:	20 – 30 ml

Hieho, varsa:	5 - 15 ml
Vasikka:	3 - 5 ml
Sika, yli 150 kg:	8 - 12 ml
Sika alle 150 kg:	3 - 8 ml
Pikkuporsas:	0,5 - 1 ml

Erityisen vaikeissa infektioissa annosta voidaan korottaa 25 mg vaikuttavia aineita yhteensä /elopainokilo. Hoidon pituus on 3 päivää.

Ellei eläimen tilassa tapahdu muutosta parempaan hoidon ensimmäisenä päivänä, suositellaan että hoito arvioidaan uudelleen ja jatketaan vasta patogeenin herkkyysmäärityksen jälkeen.

3.10 Yliannostuksen oireet (sekä tarvittaessa toimenpiteet hätätilanteessa ja vasta-aineet)

Yliannostuksen oireita voivat olla ärsytys ruoansulatuskanavassa, sekavuus, ja luuydindepressio.

Tarvittaessa on seurattava verenkuvaa tai muita laboratorioarvoja. Vaikeaa luuydindepressiota voidaan hoitaa foolihapolla, muutoin oireenmukainen hoito.

3.11 Käyttöä koskevat erityiset rajoitukset ja erityiset käyttöehdot, mukaan lukien mikrobilääkkeiden ja eläimille tarkoitettujen loislääkkeiden käytön rajoitukset resistenssin kehittymisriskin rajoittamiseksi

Ei oleellinen.

3.12 Varoajat

Maito: 4 vrk.

Teurastus: 14 vrk.

4. FARMAKOLOGISET TIEDOT

4.1 ATCvet-koodi:

QJ01EW13

4.2 Farmakodynamiikka

Borgal injektionesteen vaikuttavat aineet ovat trimetopriimi ja sulfadoksiini. Sulfadoksiini kuuluu sulfonamideihin ja trimetopriimi substituoituihin diaminopyrimidiineihin.

Trimetopriimillä ja sulfadoksiinilla on erikseen käytettyinä bakteriostaattinen vaikutus, mutta yhdessä käytettyinä bakteerisidinen vaikutus, sillä ne vaikuttavat peräkkäisiin vaiheisiin bakteerien

foolihapposynteesissä.

Trimetopriimi/sulfonamidi –yhdistelmällä on laaja antibakteerinen kirjo ja yhdistelmä tehoaa sekä gram-positiivisiin että gram-negatiivisiin bakteereihin. Borgal tehoaa useimpiin bakteereihin, joilla on kliinistä eläinlääketieteellistä merkitystä. Patogeenit *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas* spp., *Erysipelothrix rhusiopathiae*, mykoplasmat, rikketsiat ja leptospirat ovat osittain tai kokonaan resistenttejä trimetopriimi/sulfadoksiini-hoidolle.

Osa sialta eristetyistä *Escherichia coli* –kannoista ja koiralta eristetyistä *Staphylococcus aureus* -kannoista on resistenttejä.

Kohdebakteereiden MIC-arvot (µg/ml) trimetopriimi/sulfadoksiinille naudan patogeeneissä ovat seuraavat:

TRIMETOPRIIMI/SULFADOKSIINI

Kudoksenäyte/ Nenän limakalvo	MIC 90 %
<i>M. haemolytica</i> (n=109)	64
<i>P. multocida</i> (n=119)	> 128
<i>A. pyogenes</i> (n=40)	> 128
<i>Streptococcus</i> spp. (n=25)	> 128
<i>Staphylococcus</i> spp. (n=10)	8
<i>Ps. aeruginosa</i> (n=3)	> 128
<i>B. bronchiseptica</i> (n=2)	128
<i>E. coli</i> (n=39)	> 128
<i>Salmonella</i> spp. (n=5)	> 128

Maitonäyte	MIC 90 %
<i>Staphylococcus</i> spp. (n=49)	1
<i>Streptococcus</i> spp. (n=52)	128
<i>Str. agalactiae</i> (n=15)	16
<i>Str. uberis</i> (n=25)	128
<i>Enterobacteriaceae</i> (n=20)	2
<i>Ps. aeruginosa</i> (n=2)	> 128

4.3 Farmakokinetiikka

Annettaessa naudalle 10 mg sulfadoksiinia / kg ja 2 mg trimetopriimiä / kg iv kerta-annoksena saavutetaan seerumissa pitoisuudet 2 µg sulfadoksiinia /ml 24 tunnin ajaksi ja 0,5 µm trimetopriimia/ml 5 tunnin ajaksi.

Eliminaation puoliintumisaika plasmassa:

Sulfadoksiini: nauta: 10 - 15 tuntia
sika: 6 - 5 tuntia
Trimetopriimi: nauta ja hevonen: 2 - 4,5 tuntia
sika: noin 2 tuntia

Plasmaproteiineihin sitoutuminen:

Sulfadoksiini: nauta: noin 48 - 66 %
sika: noin 45 %
Trimetopriimi: nauta: noin 47 %
sika: noin 50 %

Arvioitu jakautumistilavuus sialla on 0,35 l/kg sulfadoksiinille ja 1,6 l/kg trimetopriimille.

Proteiiniin sitoutumaton osa erittyy maitoon sekä trimetopriimin että sulfadoksiinin osalta seuraavasti:

Kokonaisannos	Aika annoksen jälkeen, h	Suurin pitoisuus maidossa, µg/ml	
		Sulfadoksiini	Trimetopriimi
30 mg/kg	6	3,9	1,75
	48	2,2	0,02
15 mg/kg	60	-	< 0,05

Trimetopriimi ja sulfadoksiini erittyvät pääasiallisesti munuaisten kautta.

5. FARMASEUTTISET TIEDOT

5.1 Merkittävät yhteensopimattomuudet

Ei tunneta.

5.2 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 5 vuotta.

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 4 viikkoa.

5.3 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Älä säilytä kylmässä. Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Säilytä valolta suojassa.

5.4 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Injektio pullo lasia (tyyppi I, Ph. Eur.) sisältäen 100 ml, suljin bromibutylikumia, alumiini- ja muovikorkki, pakattu pahvikoteloon.

5.5 Erityiset varotoimet käyttämättömien eläinlääkkeiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Lääkkeitä ei saa kaataa viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana.

Eläinlääkkeiden tai niiden käytöstä syntyvien jättemateriaalien hävittämisessä käytetään lääkkeiden paikallisia palauttamisjärjestelyjä sekä kyseessä olevaan eläinlääkkeeseen sovellettavia kansallisia keräysjärjestelmiä.

6. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Ceva Santé Animale

7. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9563

8. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 9.12.1987

9. VALMISTEYHTEENVEDON VIIMEISIMMÄN TARKISTUKSEN PÄIVÄMÄÄRÄ

03/06/2024

10. ELÄINLÄÄKKEIDEN LUOKITTELU

Eläinlääkemääräys.

Tätä eläinlääkettä koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla unionin valmistetietokannassa (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Borgal vet 200 mg/ml + 40 mg/ml injektionsvätska, lösning för nöt, häst och svin

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller:

Aktiva substanser:

Sulfadoxin	200,0 mg
Trimetoprim	40,0 mg

Hjälpämnen:

Kvalitativ sammansättning av hjälpämnen och andra beståndsdelar
Natriumhydroxid
Glycerolformal
Vatten för injektionsvätskor

Gulaktig lösning, en något mörkare färg av lösningen efter att proppen perforerats försämrar inte läkemedlets effekt.

3. KLINISKA UPPGIFTER

3.1 Djurslag

Nöt, häst och svin.

3.2 Indikationer för varje djurslag

Nöt, häst och svin:

Infektioner orsakade av mikroorganismer känsliga för trimetoprim och sulfonamider, t.ex. pneumoni, bronkit, urogenitala infektioner, mastit, MMA-komplex hos sugor, postoperativ användning, sårinfektioner och sepsis.

3.3 Kontraindikationer

Använd inte vid överkänslighet mot sulfaläkemedel.
Använd inte vid försvagad hematopoes.

3.4 Särskilda varningar

Inga.

3.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för säker användning till avsedda djurslag:

Under behandlingen bör man sörja för tillräcklig tillgång till dricksvatten. Försiktighet ska iakttas vid behandling av nyfödda och djur med lever- och njurfel.

I vissa mycket sällsynta fall kan lite grann kristalliskt ämne utfällas i lösningen vid låga temperaturer. Detta löser sig när flaskan värms en kort stund i hett vatten.

Användning av läkemedlet ska baseras på identifiering och resistensbestämning av de bakterier som isolerats från djuret som ska behandlas. Om resistensbestämning inte är möjlig, ska användningen av läkemedlet baseras på lokal (geografiskt område eller gård) epidemiologisk information om bakteriens känslighet / Om det inte är möjligt ska terapin baseras på epidemiologisk information och kunskap om målpato-genernas känslighet på lokal/regional nivå.

Läkemedlet ska användas i enlighet med officiella, nationella och lokala rekommendationer gällande bruk av antimikrobiella läkemedel.

Utfodring med överskottsmjolk som innehåller rester av antimikrobiella läkemedel till kalvar ska undvikas fram till slutet av karenstiden för mjölk (med undantag av kolostrumfasen), eftersom detta kan leda till selektion av bakterier som är resistent mot antimikrobiella läkemedel i kalvens tarmmikrobiom och öka fekal utsöndring av dessa bakterier.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur:

Personer som är överkänsliga för sulfonamider ska undvika kontakt med det veterinärmedicinska läkemedlet. Vid oavsiktlig självinjektion, uppsök genast läkare och visa bipacksedeln eller etiketten. Det rekommenderas att händerna alltid tvättas efter administrering.

Särskilda försiktighetsåtgärder för skydd av miljön:

Ej relevant.

3.6 Biverkningar

Nöt, häst och svin:

Mycket sällsynta (färre än 1 av 10 000 behandlade djur, enstaka händelser inkluderade):	Anafylaxi
Obestämmd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):	Överkänslighet (såsom urtikaria) Lokal irritation och svullnad vid injektionsstället. Muskelirritation ¹

¹ I samband med intramuskulär (i.m.) injektion

Det är viktigt att rapportera biverkningar. Det möjliggör fortlöpande säkerhetsövervakning av ett läkemedel. Rapporter ska, företrädesvis via en veterinär, skickas till antingen innehavaren av godkännande för försäljning eller till den nationella behö-veriga myndigheten via det nationella rapporteringssystemet. Se bipacksedeln för kontaktuppgifter.

3.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Säkerheten för detta läkemedel har inte fastställts under dräktighet och laktation.

Dräktighet:

Användning rekommenderas inte under dräktighet, eftersom läkemedlet innehåller glycerolformal.

Laktation:

Ej relevant.

3.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Borgal vet kan förstärka effekten av lokalbedövningsmedel tillhörande paraaminobensoesyraestergruppen (prokain, tetrakain), salicylat och fenylbutazon.

3.9 Administreringsvägar och dosering

Nötkreatur och svin: För intravenös, intramuskulär eller subkutan användning.

Häst: För intravenös eller intramuskulär användning.

För att säkerställa att rätt dos ges bör kroppsvikten fastställas så noggrant som möjligt.

Normal dos för alla djurarter är 15 mg aktiva substanser totalt/kg kroppsvikt per dygn, d.v.s. 3 ml/50 kg per dygn.

Djurslag	Dos
Fullvuxet nötkreatur, fullvuxen häst:	20–30 ml
Kviga, föl:	5–15 ml
Kalv:	3–5 ml
Svin över 150 kg:	8–12 ml
Svin under 150 kg:	3–8 ml
Smågris:	0,5–1 ml

Vid speciellt svåra infektioner kan dosen höjas till 25 mg aktiva substanser totalt/kg kroppsvikt.

Behandlingens längd är 3 dagar.

Om det ej sker förbättring i djurets tillstånd under behandlingens första dag, rekommenderas det att behandlingen evalueras på nytt och fortsättes först efter att patogenens känslighet bestämts.

3.10 Symtom på överdosering (och i tillämpliga fall akuta åtgärder och motgift)

Symptom på överdosering kan vara irritation i matsmältningskanalen, förvirring och benmärgsdepression. Blodbilden och andra laboratorievärden ska vid behov uppföljas. Svår benmärgsdepression kan behandlas med folsyra, annars symptomatisk behandling.

3.11 Särskilda begränsningar för användning och särskilda villkor för användning, inklusive begränsningar av användningen av antimikrobiella och antiparasitära läkemedel för att begränsa risken för utveckling av resistens

Ej relevant

3.12 Karenstid

Mjölk: 4 dygn

Kött och slaktbiprodukter: 14 dygn

4. FARMAKOLOGISKA UPPGIFTER

4.1 ATCvet-kod

QJ01EW13

4.2 Farmakodynamik

De aktiva substanserna i Borgal injektionsvätskan är trimetoprim och sulfadoxin. Sulfadoxin tillhör sulfonamider och trimetoprim till substituerade diaminopyrimidiner.

Trimetoprim och sulfadoxin har vid enskild användning en bakteriostatisk effekt, men tillsammans har de en baktericid effekt, eftersom de verkar på varandra följande faser i bakteriers folsyrasyntes.

Trimetoprim/sulfonamid-kombinationen har ett brett antibakteriellt spektrum och kombinationen har en effekt på både grampositiva och gramnegativa bakterier. Borgal har en effekt på de flesta bakterierna med klinisk veterinärmedicinsk betydelse. Patogenerna *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas* spp., *Erysipelothrix rhusiopathiae*, mykoplasma, rickettsier och leptospiror är delvis eller fullständigt resistent mot trimetoprim/sulfadoxin-behandlingen.

En del av isolerade *Escherichia coli*-stammar isolerade från svin och *Staphylococcus aureus*-stammar isolerade från hundar är resistent.

Målbakteriernas MIC-värden ($\mu\text{g/ml}$) för trimetoprim/sulfadoxin i nötkreaturens patogener är följande:
TRIMETOPRIM/SULFADOXIN

Vävnadsprov/ Näsans slemhinna	MIC 90 %
<i>M. haemolytica</i> (n=109)	64
<i>P. multocida</i> (n=119)	> 128
<i>A. pyogenes</i> (n=40)	> 128
<i>Streptococcus</i> spp. (n=25)	> 128
<i>Staphylococcus</i> spp. (n=10)	8
<i>Ps. aeruginosa</i> (n=3)	> 128
<i>B. bronchiseptica</i> (n=2)	128
<i>E. coli</i> (n=39)	> 128
<i>Salmonella</i> spp. (n=5)	> 128

Mjölkprov	MIC 90 %
<i>Staphylococcus</i> spp. (n=49)	1
<i>Streptococcus</i> spp. (n=52)	128
<i>Str. agalactiae</i> (n=15)	16
<i>Str. uberis</i> (n=25)	128
<i>Enterobacteriaceae</i> (n=20)	2
<i>Ps. aeruginosa</i> (n=2)	> 128

4.3 Farmakokinetik

Vid administrering av 10 mg sulfadoxin/kg och 2 mg trimetoprim/kg som en i.v. engångsdos till nötkreatur uppnås serumkoncentrationerna 2 µg sulfadoxin/ml för 24 timmar och 0,5 µm trimetoprim/ml för 5 timmar.

Elimineringens halveringstid i plasma:

Sulfadoxin: nöt: 10–15 timmar
 svin: 6–5 timmar
Trimetoprim: nöt och häst: 2–4,5 timmar
 svin: ca 2 timmar

Plasmaproteinbindning:

Sulfadoxin: nöt: ca 48–66 %
 svin: ca 45 %
Trimetoprim: nöt: ca 47 %
 svin: ca 50 %

Uppskattad distributionsvolym hos svin är 0,35 l/kg för sulfadoxin och 1,6 l/kg för trimetoprim.

Andelen som inte binds till plasmaproteiner utsöndras i mjölk både för trimetoprim och sulfadoxin enligt följande:

Total dos	Tid efter dosen, h	Maximala koncentrationen i mjölk, µg/ml	
		Sulfadoxin	Trimetoprim
30 mg/kg	6	3,9	1,75
	48	2,2	0,02
15 mg/kg	60	-	< 0,05

Trimetoprim och sulfadoxin utsöndras huvudsakligen via njurarna.

5. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

5.1 Viktiga inkompatibiliteter

Inga kända.

5.2 Hållbarhet

Hållbarhet i oöppnad förpackning: 5 år.

Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 4 veckor.

5.3 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras ej i kylskåp. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Skyddas mot ljus.

5.4 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Injektionsflaska av glas (typ I, Ph. Eur.) innehållande 100 ml, försluten med en brombutylgummipropp och kapsyler av aluminium och plast, förpackad i en pappkartong.

5.5 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.

Använd retursystem för kassering av ej använt läkemedel eller avfall från läkemedelsanvändningen i enlighet med lokala bestämmelser.

6. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ceva Santé Animale

7. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9563

8. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 09/12/1987

9. DATUM FÖR SENASTE ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03/06/2024

10. KLASSIFICERING AV DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

Receptbelagt läkemedel.

Utförlig information om detta läkemedel finns i unionens produktdatabas (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).