

# EDUKAČNÍ MATERIÁLY

## Dabigatran-etexilát

### DOPORUČENÍ PRO PŘEDEPISUJÍCÍ LÉKAŘE PRO PEDIATRICKÉ POUŽITÍ

**Tato brožura uvádí doporučení pro užívání přípravků s léčivou látkou dabigatran-etexilát u pediatrické populace za účelem minimalizace rizika krvácení.**

## OBSAH

|  |    |
|--|----|
| INDIKACE.....  | 3  |
| KONTRAINDIKACE .....                                     | 3  |
| DÁVKOVÁNÍ.....   | 4  |
| ZVLÁŠTNÍ SKUPINY PACIENTŮ S VYŠŠÍM RIZIKEM KRVÁCENÍ..... | 13 |
| PERIOPERAČNÍ LÉČBA .....                                 | 14 |
| KOAGULAČNÍ TESTY A JEJICH INTERPRETACE .....             | 16 |
| PŘEDÁVKOVÁNÍ.....  | 17 |
| LÉČBA KRVÁCIVÝCH KOMPLIKACÍ.....                         | 17 |
| INFORMAČNÍ KARTA PRO PACIENTA A DALŠÍ INFORMACE .....    | 18 |
| HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ.....                          | 18 |
| REFERENCE .....  | 18 |

Toto doporučení pro předepisující lékaře nenahrazuje Souhrn údajů o přípravku (SmPC)

## INDIKACE

- Léčba žilních tromboembolických příhod (VTE) a prevence recidivujících VTE u pediatrických pacientů od okamžiku, kdy je dítě schopno polykat měkkou stravu, do 18 let věku (ped. VTE).

## KONTRAINDIKACE

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
- eGFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Klinicky významné aktivní krvácení
- Léze nebo stavy, jestliže jsou považovány za významný rizikový faktor závažného krvácení. Mohou to být:
  - současné nebo nedávné gastrointestinální ulcerace
  - přítomnost maligních nádorů s vysokým rizikem krvácení
  - nedávné poranění mozku nebo páteře
  - nedávný chirurgický výkon v oblasti mozku, páteře nebo oka
  - nedávné intrakraniální krvácení
  - známá přítomnost nebo podezření na jícnové varixy
  - arteriovenózní malformace
  - cévní aneurysmata nebo závažné intraspinální či intracerebrální cévní anomálie

- Souběžná léčba jinými antikoagulancii, např.:
  - nefrakcionovaným heparinem (UFH)
  - nízkomolekulárními hepariny (enoxaparin, dalteparin apod.)
  - deriváty heparinu (fondaparinux apod.)
  - perorálními antikoagulancii (warfarin, rivaroxaban, apixaban apod.)

kromě zvláštních situací. Jedná se o převod na jinou antikoagulační léčbu, když je UFH podáván v dávkách nutných k udržení průchodnosti centrálního žilního nebo arteriálního katétru.

- Porucha funkce jater nebo jaterní onemocnění s očekávaným dopadem na přežití
- Souběžná léčba následujícími silnými inhibitory P-gp: systémově podávaným ketokonazolem, cyklosporinem, itraconazolem, dronedaronem a fixní kombinací dávek glekapreviru/pibrentasviru
- Umělé srdeční chlopně vyžadující antikoagulační léčbu.

## DÁVKOVÁNÍ

Při změně lékové formy může nastat nutnost úpravy předepsané dávky. Dávka uvedená v příslušné dávkovací tabulce pro lékovou formu má být předepsána podle tělesné hmotnosti a věku dítěte.

**Dabigatran-etexilát se má užívat dvakrát denně**, jedna dávka ráno a jedna dávka večer, každý den přibližně ve stejnou dobu. Interval mezi dávkami má být co nejbližší 12 hodinám.

### Obalené granule 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 110 mg, 150 mg

Obalené granule dabigatran-etexilátu lze používat u dětí ve věku do 12 let, jakmile je dítě schopno polykat měkkou stravu. Doporučená dávka vychází z tělesné hmotnosti a věku pacienta, jak je uvedeno v tabulkách 1 a 2. Dávka se má v průběhu léčby upravovat podle tělesné hmotnosti a věku. Pro kombinace tělesné hmotnosti a věku, které nejsou uvedeny v dávkovacích tabulkách, nelze poskytnout žádné doporučení pro dávkování.



**Tabulka 1:** Jednotlivé a celkové denní dávky obalených granulí v miligramech (mg) pro pacienty mladší než 12 měsíců. Dávky u pacienta závisí na tělesné hmotnosti v kilogramech (kg) a věku v měsících.

| Kombinace tělesné hmotnosti/věku |                | Jednotlivá dávka v mg | Celková denní dávka v mg |
|----------------------------------|----------------|-----------------------|--------------------------|
| Tělesná hmotnost v kg            | Věk v MĚSÍCÍCH |                       |                          |
| 2,5 až <3                        | 4 až <5        | 20                    | 40                       |
| 3 až <4                          | 3 až <6        | 20                    | 40                       |

|           |           |     |     |
|-----------|-----------|-----|-----|
| 4 až <5   | 1 až <3   | 20  | 40  |
|           | 3 až <8   | 30  | 60  |
|           | 8 až <10  | 40  | 80  |
| 5 až <7   | 0 až <1   | 20  | 40  |
|           | 1 až <5   | 30  | 60  |
|           | 5 až <8   | 40  | 80  |
|           | 8 až <12  | 50  | 100 |
| 7 až <9   | 3 až <4   | 40  | 80  |
|           | 4 až <9   | 50  | 100 |
|           | 9 až <12  | 60  | 120 |
| 9 až <11  | 5 až <6   | 50  | 100 |
|           | 6 až <11  | 60  | 120 |
|           | 11 až <12 | 70  | 140 |
| 11 až <13 | 8 až <10  | 70  | 140 |
|           | 10 až <12 | 80  | 160 |
| 13 až <16 | 10 až <11 | 80  | 160 |
|           | 11 až <12 | 100 | 200 |

Níže jsou uvedeny kombinace sáčků vhodné k získání jednotlivých dávek doporučených v dávkovací tabulce. Jsou možné i jiné kombinace.

**20 mg** – jeden 20mg sáček

**30 mg** – jeden 30mg sáček

**40 mg** – jeden 40mg sáček

**50 mg** – jeden 50mg sáček

**60 mg** – dva 30mg sáčky

**70 mg** – jeden 30mg a jeden 40mg sáček

**80 mg** – dva 40mg sáčky

**100 mg** – dva 50mg sáčky

**Tabulka 2:** Jednotlivé a celkové denní dávky obalených granulí v miligramech (mg) pro pacienty ve věku od 1 roku do méně než 12 let. Dávky u pacienta závisí na tělesné hmotnosti v kilogramech (kg) a věku v rocích.

| Kombinace tělesné hmotnosti/věku |              | Jednotlivá dávka v mg | Celková denní dávka v mg |
|----------------------------------|--------------|-----------------------|--------------------------|
| Tělesná hmotnost v kg            | Věk v ROCÍCH |                       |                          |
| 5 až <7                          | 1 až <2      | 50                    | 100                      |
| 7 až <9                          | 1 až <2      | 60                    | 120                      |
|                                  | 2 až <4      | 70                    | 140                      |
| 9 až <11                         | 1 až <1,5    | 70                    | 140                      |
|                                  | 1,5 až <7    | 80                    | 160                      |
| 11 až <13                        | 1 až <1,5    | 80                    | 160                      |
|                                  | 1,5 až <2,5  | 100                   | 200                      |
|                                  | 2,5 až <9    | 110                   | 220                      |
| 13 až <16                        | 1 až <1,5    | 100                   | 200                      |
|                                  | 1,5 až <2    | 110                   | 220                      |
|                                  | 2 až <12     | 140                   | 280                      |
| 16 až <21                        | 1 až <2      | 110                   | 220                      |
|                                  | 2 až <12     | 140                   | 280                      |
| 21 až <26                        | 1,5 až <2    | 140                   | 280                      |
|                                  | 2 až <12     | 180                   | 360                      |
| 26 až <31                        | 2,5 až <12   | 180                   | 360                      |
| 31 až <41                        | 2,5 až <12   | 220                   | 440                      |
| 41 až <51                        | 4 až <12     | 260                   | 520                      |
| 51 až <61                        | 5 až <12     | 300                   | 600                      |

|           |           |     |     |
|-----------|-----------|-----|-----|
| 61 až <71 | 6 až <12  | 300 | 600 |
| 71 až <81 | 7 až <12  | 300 | 600 |
| >81       | 10 až <12 | 300 | 600 |

Níže jsou uvedeny kombinace sáčků vhodné k získání jednotlivých dávek doporučených v dávkovací tabulce. Jsou možné i jiné kombinace.

**50 mg** – jeden 50mg sáček

**60 mg** – dva 30mg sáčky

**70 mg** – jeden 30mg a jeden 40mg sáček

**80 mg** – dva 40mg sáčky

**100 mg** – dva 50mg sáčky

**110 mg** – jeden 110mg sáček

**140 mg** – jeden 30mg a jeden 110mg sáček

**180 mg** – jeden 30mg a jeden 150mg sáček

**220 mg** – dva 110mg sáčky

**260 mg** – jeden 110mg a jeden 150mg sáček

**300 mg** – dva 150mg sáčky

## Tobolky 75 mg, 110 mg, 150 mg

Tobolky dabigatran-etexilátu mohou užívat děti od 8 let věku, které jsou schopné spolknout tobolky vcelku. Doporučená dávka vychází z tělesné hmotnosti a věku pacienta, jak je uvedeno v tabulce 3.

Dávka se má v průběhu léčby upravovat podle tělesné hmotnosti a věku.

Pro kombinace tělesné hmotnosti a věku, které nejsou uvedeny v dávkovací tabulce, nelze poskytnout žádné doporučení pro dávkování.



**Tabulka 3: Jednotlivé a celkové denní dávky tobolek v miligramech (mg) podle tělesné hmotnosti v kilogramech (kg) a věku pacienta v rocích**

| Kombinace tělesné hmotnosti/věku |              | Jednotlivá dávka v mg | Celková denní dávka v mg |
|----------------------------------|--------------|-----------------------|--------------------------|
| Tělesná hmotnost v kg            | Věk v rocích |                       |                          |
| 11 až <13                        | 8 až <9      | 75                    | 150                      |
| 13 až <16                        | 8 až <11     | 110                   | 220                      |
| 16 až <21                        | 8 až <14     | 110                   | 220                      |
| 21 až <26                        | 8 až <16     | 150                   | 300                      |
| 26 až <31                        | 8 až <18     | 150                   | 300                      |
| 31 až <41                        | 8 až <18     | 185                   | 370                      |
| 41 až <51                        | 8 až <18     | 220                   | 440                      |
| 51 až <61                        | 8 až <18     | 260                   | 520                      |
| 61 až <71                        | 8 až <18     | 300                   | 600                      |
| 71 až <81                        | 8 až <18     | 300                   | 600                      |
| >81                              | 10 až <18    | 300                   | 600                      |

**Jednotlivé dávky vyžadující kombinace více než jedné tobolky:****300 mg** – dvě 150mg tobolky nebo čtyři 75mg tobolky**260 mg** – jedna 110mg a jedna 150mg tobolka nebo jedna 110mg a dvě 75mg tobolky**220 mg** – dvě 110mg tobolky**185 mg** – jedna 75mg a jedna 110mg tobolka**150 mg** – jedna 150mg tobolka nebo dvě 75mg tobolky**Doba použití**

Trvání léčby je nutno stanovit individuálně na základě posouzení poměru přínosu a rizik.

**Doporučení pro hodnocení funkce ledvin**

- Před zahájením léčby dabigatran-etexilátem má být stanovena odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) pomocí Schwartzova vzorce (je třeba ověřit v místní laboratoři, jakou metodu ke stanovení kreatininu používá).
- U pacientů s eGFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je léčba dabigatran-etexilátem kontraindikována (viz bod „Kontraindikace“).
- Pacienti s eGFR ≥ 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mají být léčeni dávkou stanovenou podle dávkovací tabulky výše (viz tabulky 1-3).

## 📄 PŘEVOD NA JINOU LÉČBU

### Z léčby dabigatran-etexilátem na parenterální antikoagulační léčbu

S přechodem na parenterální antikoagulační léčbu se doporučuje vyčkat 12 hodin od podání poslední dávky dabigatran-etexilátu.



Poslední dávka dabigatran-etexilátu



Počkat 12 hod.



Zahájit léčbu injekčním antikoagulanciem

### Z parenterální antikoagulační léčby na léčbu dabigatran-etexilátem

Podávání parenterálního antikoagulačního přípravku je třeba ukončit a začít podávat dabigatran-etexilát 0–2 hodiny před časem, na který by připadala následující dávka alternativní léčby, nebo v době přerušení podávání v případě kontinuální léčby (například intravenózním nefrakcionovaným heparinem (UFH)).



Předchozí léčba injekčním antikoagulanciem



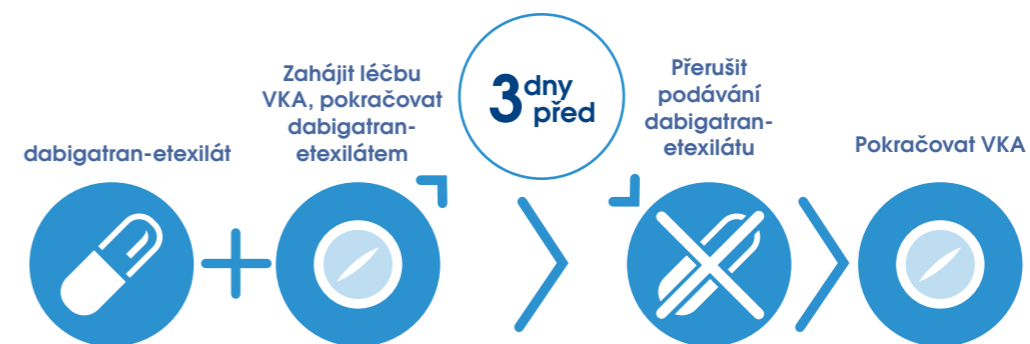
Zahájení podávání dabigatran-etexilátu 0-2 hod. před očekávaným podáním injekčního antikoagulancia



Nepodávat očekávanou dávku injekčního antikoagulancia

### Z léčby dabigatran-etexilátem na antagonistu vitamínu K (VKA)

Léčba VKA by se měla zahájit 3 dny před vysazením přípravku.



Protože dabigatran-etexilát může ovlivnit mezinárodní normalizovaný poměr (INR), bude hodnota INR lépe odrážet účinek VKA teprve poté, co bylo podávání dabigatran-etexilátu zastaveno na dobu nejméně 2 dní. Do té doby je třeba interpretovat hodnoty INR s opatrností.

### Z VKA na léčbu dabigatran-etexilátem

Podávání VKA je nutno ukončit. Dabigatran-etexilát lze podat, jakmile hodnota INR je < 2,0.



VKA



Ukončit léčbu



Pokud INR < 2,0



Zahájit léčbu dabigatran-etexilátem

## ZPŮSOB PODÁNÍ

(Doporučení pro konkrétní léčivý přípravek vždy ověřte v příslušném SmPC.)

### Obalené granule 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 110 mg, 150 mg

Obalené granule dabigatran-etexilátu jsou určeny k perorálnímu podání.

Je nutno se pečlivě řídit návodem k použití.

Obalené granule mají být před užitím smíchány s jídlem a podávány pouze s jablečnou šťávou nebo s měkkou stravou uvedenou v návodu k použití. Po smíchání s jídlem nebo s jablečnou šťávou má být léčivý přípravek podán do 30 minut po smíchání. Obalené granule nejsou kompatibilní s mlékem či s mléčnými výrobky.

### Tobolky 75 mg, 110 mg, 150 mg

Tobolky dabigatran-etexilátu jsou určeny k perorálnímu podání.

- Tobolky mohou být užívány s jídlem nebo bez jídla. Tobolky dabigatran-etexilátu je třeba polykat vcelku a zapíjet sklenicí vody, aby se usnadnil transport tobolky do žaludku.
- Pacienti mají být poučeni, aby tobolku nelámali, nekousali ani nevysypávali obsah tobolky, protože se tím může zvýšit riziko krvácení.



## ZVLÁŠTNÍ SKUPINY PACIENTŮ S VYŠŠÍM RIZIKEM KRVÁCENÍ

Pacienti se zvýšeným rizikem krvácení (viz Tabulka 4) mají být pečlivě sledováni, zda se u nich neobjevují známky či příznaky krvácení nebo anémie, zejména pokud se rizikové faktory kombinují. Neobjasněný pokles hemoglobinu a/nebo hematokritu nebo krevního tlaku má vést k hledání zdroje krvácení. Pokud se objeví klinicky významné krvácení, léčbu je třeba přerušit. Další

informace viz bod „Koagulační testy a jejich interpretace“.

Účinnost a bezpečnost specifického reverzního přípravku (PRAXBIND®, idarucizumab) nebyly u pediatrických pacientů stanoveny. Dabigatran lze odstranit hemodialýzou.

**Tabulka 4: Rizikové faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení**

|   |  |
|---|--|
| Faktory zvyšující plazmatické hladiny dabigatranu     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• silné inhibitory P-gp<sup>+</sup> (viz bod „Kontraindikace“)</li> <li>• současné podávání slabých až středně silných inhibitorů P-gp (např. amiodaron, verapamil, chinidin a tikagrelor)</li> </ul>   |
| Farmakodynamické interakce                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• kyselina acetylsalicylová a další inhibitory agregace trombocytů, jako je klopidogrel</li> <li>• NSAID<sup>+</sup></li> <li>• SSRI nebo SNRI<sup>+</sup></li> <li>• jiné léčivé přípravky, jež mohou ovlivnit hemostázu</li> </ul>                            |
| Onemocnění/výkony, u nichž je riziko krvácení zvýšené | <ul style="list-style-type: none"> <li>• vrozené nebo získané poruchy koagulace</li> <li>• trombocytopenie nebo poruchy funkce trombocytů</li> <li>• ezofagitida, gastritida nebo gastroezofageální reflux</li> <li>• nedávná biopsie, závažné zranění</li> <li>• bakteriální endokarditida</li> </ul> |

<sup>+</sup> P-gp = P-glykoprotein; současné podávání inhibitorů P-gp nebylo u pediatrických pacientů zkoumáno, ale může zvýšit riziko krvácení; NSAID = nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky; SSRI = selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; SNRI = selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu.

## PERIOPERAČNÍ LÉČBA

### Chirurgické a jiné výkony

Pacientům, kterým je podáván dabigatran-etexilát a kteří podstupují chirurgické nebo jiné invazivní výkony, hrozí zvýšené riziko krvácení. Z tohoto důvodu může být nutné dabigatran-etexilát před chirurgickými výkony dočasně vysadit.

Clearance dabigatranu u pacientů s insuficiencí ledvin může trvat déle. To je třeba vzít v úvahu před jakýmkoliv výkonem.

#### **Neodkladné chirurgické nebo urgentní výkony**

Podávání dabigatran-etexilátu je třeba dočasně ukončit. Dabigatran lze odstranit hemodialýzou. Ukončení léčby dabigatranem vystavuje pacienty riziku trombózy, které vyplývá z jejich základního onemocnění.

#### **Subkutní operace/výkony**

Podávání dabigatran-etexilátu je třeba dočasně ukončit. Pokud je to možné, mají být operace či výkony odloženy po dobu nejméně 12 hodin od podání poslední dávky. Jestliže operaci nelze odložit, riziko krvácení může být zvýšené. Toto riziko krvácení je nutno zvažovat oproti naléhavosti výkonu.

#### **Elektivní chirurgické výkony**

Pokud je to možné, je třeba podávání dabigatran-etexilátu přerušit nejméně 24 hodin před chirurgickým nebo invazivním výkonem.

U pacientů s vyšším rizikem krvácení nebo při rozsáhlém chirurgickém výkonu, který může vyžadovat kompletní hemostázu, je třeba zvážit vysazení dabigatran-etexilátu 2–4 dny před operací.

### Pravidla pro přerušení léčby před invazivními nebo chirurgickými výkony u pediatrických pacientů:

| Funkce ledvin (eGFR v ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | Vysazení dabigatran-etexilátu před elektivním chirurgickým výkonem |
|--|--|
| >80  | 24 hodin před  |
| 50–80  | 2 dny před   |
| <50  | Tito pacienti nebyli zkoumáni (viz bod „Kontraindikace“).          |

### Spinální anestezie/epidurální anestezie/lumbální punkce

Riziko vývoje spinálního nebo epidurálního hematomu může být zvýšeno v případě traumatické nebo opakované punkce a při dlouhodobém používání epidurálních katétrů. Po odstranění katétru je nutný nejméně dvouhodinový interval před podáním první dávky dabigatran-etexilátu. Tyto pacienty je nutno často sledovat, zda se u nich nerozvíjí neurologické známky a příznaky spinálního nebo epidurálního hematomu.



## KOAGULAČNÍ TESTY A JEJICH INTERPRETACE

Během léčby dabigatran-etexilátem není nutné rutinní klinické monitorování.<sup>2,3</sup>

Měření úrovně antikoagulace související s dabigatranem může být užitečné pro detekci nadměrně vysoké expozice dabigatranu v případě přítomnosti dalších rizikových faktorů.

- Test INR je u pacientů léčených dabigatran-etexilátem nespolehlivý a byla hlášena falešně pozitivní zvýšení INR. Proto nemá být test INR prováděn.
- Dilutovaný trombinový čas (dTT), ecarinový koagulační čas (ECT) a aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) mohou poskytnout užitečné informace, ale výsledky je nutno interpretovat s opatrností v důsledku intertestové variability.

**Časový bod:** Parametry antikoagulace jsou závislé na okamžiku, kdy je odebrán vzorek krve a na tom, kdy byla užitá předchozí dávka antikoagulancia. Vzorek krve odebraný 2 hodiny po užití dávky dabigatran-etexilátu (= maximální hladina) bude mít odlišný výsledek (který bude vyšší) ve všech testech srážlivosti krve při srovnání s krevním vzorkem odebraným za 10–16 hodin (=minimální hladina) po užití stejné dávky léku.

## PŘEDÁVKOVÁNÍ<sup>1,2</sup>

Nadměrná antikoagulace si může vyžádat přerušení léčby dabigatran-etexilátem. Protože se dabigatran vylučuje převážně renálně, musí být udržována adekvátní diuréza.

Vzhledem k nízké vazbě na bílkoviny lze dabigatran dialyzovat; u dospělých existuje omezená klinická zkušenost prokazující užitečnost takového přístupu v klinických studiích. Předávkování dabigatran-etexilátem může vést ke krvácení. V případě krvácivých komplikací musí být léčba přerušena a vyšetřen zdroj krvácení (viz bod „Léčba krvácivých komplikací“).

## LÉČBA KRVÁCIVÝCH KOMPLIKACÍ<sup>1,4</sup>

Účinnost a bezpečnost specifického reverzního přípravku (PRAXBIND®, idarucizumab) nebyly u pediatrických pacientů stanoveny. Dabigatran lze odstranit hemodialýzou.

V závislosti na klinické situaci má být zajištěna vhodná standardní léčba, jako je chirurgická hemostáza a náhrada krevního objemu.

## INFORMAČNÍ KARTA PRO PACIENTA A DALŠÍ INFORMACE

Informační karta pro pacienta je součástí balení přípravku obsahujícího dabigatran-etexilát, které Váš pacient dostane. Pacient nebo pečovatel o pediatrického pacienta by měl být informován, aby nosil Informační kartu pro pacienta stále u sebe a ukázal ji, pokud navštíví lékaře. Pacient nebo pečovatel o pediatrického pacienta by měl být poučen, aby se seznámil s obsahem informační karty pro pacienta.



## HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na:  
<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je:

Státní ústav pro kontrolu léčiv,  
oddělení farmakovigilance,  
Šrobárova 48, Praha 10, 100 41  
e-mail: farmakovigilance@sukl.cz.

Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese (SÚKL - Přehled léčiv ([sukl.cz](http://www.sukl.cz))). Kontaktní údaje jednotlivých držitelů rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících dabigatran-etexilát lze nalézt v části Kontakty, která se objeví po kliknutí na název léčivého přípravku.

### Reference:

1. van Ryn J *et al.* *Thromb Haemost* 2010; **103**:1116–1127.
2. Liesenfeld K-H *et al.* *Br J Clin Pharmacol* 2006; **62**:527–537.
3. Stangier J *et al.* *Br J Clin Pharmacol* 2007; **64**:292–303.
4. Pollack C *et al.* *NEJM* 2015; **373**: 511-20

