

## **Vodič za propisivače lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat**

- **u prevenciji moždanog udara kod atrijske fibrilacije (SPAF)**
- **liječenju duboke venske tromboze (DVT)**
- **plućne embolije (PE)**
- **prevenciji rekurentnog DVT-a i PE-a u odraslih osoba (DVT/PE)**

**Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.**

**Bez promidžbenog sadržaja.**

**Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na [www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova](http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova)).**

**Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.**

## SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

Preporuke koje se nalaze u ovom vodiču odnose se na primjenu lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat samo u indikacijama:

- prevencija moždanog udara kod atrijske fibrilacije (SPAF)
- liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija rekurentnog DVT-a i PE-a u odraslih osoba (DVT/PE)

Ovaj vodič daje preporuke za primjenu lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat kako bi se **minimalizirao rizik od krvarenja** te uključuje informacije o:

- Indikacijama
- Kontraindikacijama
- Doziranju
- Perioperativnom zbrinjavanju
- Posebnim skupinama bolesnika koje su pod potencijalno većim rizikom od krvarenja
- Koagulacijskim testovima i njihovoj interpretaciji
- Predoziranju
- Zbrinjavanju komplikacija krvarenja

Uz svako pakiranje lijeka priložena je i **Kartica s upozorenjima za bolesnika i savjetovanje**. Molimo da o njoj informirate bolesnika te je pročitate zajedno s ovim edukacijskim materijalom.

## Indikacije

- Prevencija moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom s jednim ili više rizičnih faktora (SPAF), kao što su prethodni moždani udar, tranzitorna ishemična ataka (TIA); dob  $\geq 75$  godina; zatajenje srca ( $\geq 2$  prema NYHA klasifikaciji); dijabetes melitus; hipertenzija.
- Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija rekurentnog DVT-a i PE-a u odraslih osoba (DVT/PE)

## Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari
- Teško oštećenje bubrega (CrCL  $< 30$  mL/min)
- Aktivno klinički značajno krvarenje
- Lezija ili stanje koje se smatra značajnim rizičnim faktorom za veliko krvarenje, što može uključivati:
  - trenutnu ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju
  - prisustvo malignih neoplazmi pod visokim rizikom od krvarenja
  - nedavnu ozljedu mozga ili kralježnice
  - nedavni kirurški zahvat na mozgu, kralježnici ili očima
  - nedavno intrakranijalno krvarenje
  - poznate ili suspektne ezofagealne varikozitete
  - arteriovenske malformacije
  - vaskularne aneurizme ili velike intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti
- Istodobno liječenje nekim drugim antikoagulansom, npr.:
  - nefrakcioniranim heparinom (UFH)
  - heparinima niske molekularne težine (enoksaparin, dalteparin, itd.)
  - derivativima heparina (fondaparinuks, itd.)
  - oralnim antikoagulansima (varfarin, rivaroksaban, apiksaban, itd.) osim u specifičnim uvjetima. To je prijelaz tijekom antikoagulacijskog liječenja ili kada se UFH daje pri dozama potrebnim za održavanje prohodnosti središnjeg venskog ili arterijskog katetera ili kad se UFH daje tijekom kateterske ablacije radi fibrilacije atrijske.
- Oštećenje ili bolest jetre uslijed koje se očekuje utjecaj na preživljenje
- Istodobno liječenje sljedećim jakim P-gp inhibitorima: sistemskim ketokonazolom, ciklosporinom, itrakonazolom, dronedaronom i fiksnom kombinacijom glekaprevir/pibrentasvir.
- Umjetni srčani zalisci koji zahtijevaju antikoagulacijsko liječenje

## Doziranje

	Preporučena doza
Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s NVAF-om s jednim ili više rizičnih faktora (SPAF)	300 mg lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat uzeta u obliku jedne kapsule od 150 mg dvaput dnevno
Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE), te prevencija rekurentnog DVT-a, i PE-a u odraslih (DVT/PE)	300 mg lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat uzeta u obliku jedne kapsule od 150 mg dvaput dnevno nakon liječenja parenteralnim antikoagulansom tijekom najmanje 5 dana

## Snižavanje doze

	Preporučena doza
<b>Preporučeno sniženje doze</b>	
Bolesnici u dobi $\geq 80$ godina	Dnevna doza od 220 mg lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat uzeta u obliku jedne kapsule od 110 mg dvaput dnevno
Bolesnici koji istodobno primaju verapamil	
<b>Sniženje doze za razmatranje</b>	
Bolesnici između 75 - 80 godina starosti	Dnevna doza lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat od 300 mg ili 220 mg se odabire na osnovi pojedinačne ocjene rizika od tromboembolije i rizika od krvarenja
Bolesnici s umjerenim oštećenjem bubrega (CrCL 30-50 mL/min)	
Bolesnici s gastritisom, ezofagitisom ili gastroezofagealnim refluksum	
Drugi bolesnici pod povećanim rizikom od krvarenja	

## Trajanje primjene

Indikacija	Trajanje primjene
SPAF	Terapija treba biti dugotrajna.
DVT/PE	Trajanje liječenja mora se prilagoditi individualnim potrebama nakon pažljive procjene koristi liječenja u odnosu na rizike od krvarenja. Kratko trajanje terapije (najmanje 3 mjeseca) mora se odrediti prema prolaznim faktorima rizika (npr. nedavni kirurški zahvat, trauma, imobilizacija), a dulje trajanje se mora odrediti prema trajnim faktorima rizika ili da li se radi o idiopatskom DVT-u ili PE-u.

### Preporuke za mjerenje bubrežne funkcije za sve bolesnike:

- Bubrežna funkcija se procjenjuje tako da se izračuna klirens kreatinina (CrCL) korištenjem Cockcroft-Gaultove metode\* prije početka liječenja lijekom koji sadrži dabigatraneteksilat, kako bi se isključili bolesnici s teškim oštećenjem bubrega (tj. CrCL < 30 mL/min)
- Bubrežna funkcija se također treba procijeniti kada se sumnja na smanjenje bubrežne funkcije tijekom liječenja (npr. hipovolemija, dehidracija, i u slučaju istodobne primjene određenih lijekova)
- Kod starijih bolesnika (>75 godina) ili bolesnika s oštećenjem bubrega, bubrežnu funkciju je potrebno procijeniti najmanje jednom godišnje.

#### **\*Cockcroft-Gaultova formula:**

Za kreatinin u mg/dL:

$$\frac{(140 - \text{dob [godine]}) \times \text{težina [kg]} (\times 0,85 \text{ za žene})}{72 \times \text{kreatinin u serumu [mg/dL]}}$$

Za kreatinin u μmol/l:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{dob [godine]}) \times \text{težina [kg]} (\times 0,85 \text{ za žene})}{\text{kreatinin u serumu [μmol/L]}}$$

### Prijelaz na drugi lijek

*Prijelaz s lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat na parenteralne antikoagulanse*

Preporučuje se čekati 12 sati nakon posljednje doze prije prijelaza s lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat na parenteralni antikoagulanse.

*Prijelaz s parenteralnih antikoagulansa na lijek koji sadrži dabigatraneteksilat*

Potrebno je prekinuti primjenu parenteralnog antikoagulansa i započeti s lijekom koji sadrži dabigatraneteksilat 0 - 2 sata prije vremena predviđenog za sljedeću dozu dosadašnje terapije ili u trenutku prekida u slučaju kontinuiranog liječenja (npr. intravenski nefrakcionirani heparin (UFH)).

*Prijelaz s liječenja lijekom koji sadrži dabigatraneteksilat na antagoniste vitamina K (VKA)*

Početak primjene VKA se prilagođava na osnovi CrCL na sljedeći način:

- CrCL ≥ 50 mL/min, s primjenom VKA treba započeti 3 dana prije prekida dabigatraneteksilata
- CrCL ≥ 30- < 50 mL/min, s primjenom VKA treba započeti 2 dana prije prekida dabigatraneteksilata

Budući da dabigatraneteksilat može utjecati na vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera (org. *International Normalized Ratio*) (INR), INR će bolje održavati učinak VKA tek nakon što je prošlo najmanje 2 dana od prekida primjene dabigatraneteksilata. Do tada je potreban oprez u interpretaciji INR vrijednosti.

*Prijelaz s VKA na lijek koji sadrži dabigatraneteksilat*

Primjena VKA se prekida. Dabigatraneteksilat se može početi davati čim je INR < 2,0.

### Kardioverzija

Bolesnici s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji se liječe radi prevencije moždanog udara i sistemske embolije mogu ostati na dabigatraneteksilatu dok traje defibrilacija.

### Kateterska ablacija radi fibrilacije atrijske

Kateterska ablacija može se provesti u bolesnika sa SPAF-om na liječenju dabigatraneteksilatom 150 mg dvaput dnevno. Liječenje dabigatraneteksilatom ne mora se prekinuti.

Ne postoje dostupni podaci za liječenje sa 110 mg dvaput dnevno lijekom koji sadrži dabigatraneteksilat.

### Perkutana koronarna intervencija (PCI) s ugradnjom stenta (SPAF)

Bolesnici s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom, koji su podvrgnuti zahvatu PCI s ugradnjom stenta, mogu se liječiti dabigatraneteksilatom u kombinaciji s antitrombocitnim lijekovima nakon postizanja hemostaze.

### Način primjene

Lijekovi koji sadrže dabigatraneteksilat su namijenjeni za peroralnu primjenu.

- Kapsule se mogu uzeti sa ili bez hrane. Kapsula lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat se treba progutati cijela s čašom vode kako bi se osiguralo njezino dospijevanje do želuca
- Ne lomite, ne žvačite i ne praznite pelete iz kapsule jer može doći do povećanog rizika od krvarenja

## **Posebne skupine bolesnika koje su pod potencijalno većim rizikom od krvarenja**

Bolesnike u kojih postoji povećani rizik od krvarenja (vidjeti Tablicu 1) potrebno je pažljivo pratiti radi znakova ili simptoma krvarenja ili anemije, osobito u slučaju kombinacije više rizičnih faktora. Neobjašnjen pad hemoglobina i/ili hematokrita ili krvnog tlaka zahtijeva nalaženje mjesta krvarenja. Liječnik odlučuje o prilagodbi doze nakon ocjene potencijalnih koristi i rizika za pojedinog bolesnika (vidjeti prethodni tekst). Koagulacijski testovi (vidjeti točku „Koagulacijski testovi i njihova interpretacija”) mogu pomoći u identifikaciji bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja izazvanim pretjeranim izlaganjem dabigatraneteksilatu. Kada se prepozna pretjerana izloženost dabigatraneteksilatu u bolesnika pod visokim rizikom od krvarenja, preporučuje se primjena doze od 220 mg u obliku jedne kapsule od 110 mg dvaput dnevno. Kada dođe do pojave klinički značajnog krvarenja, potrebno je prekinuti liječenje.

U slučajevima po život opasnog i nekontroliranog krvarenja, kada se zahtijeva brzo poništenje antikoagulacijskog učinka dabigatraneteksilata, dostupan je specifični antidot (PRAXBIND (idarucizumab)).

Tablica 1: Rizični faktori koji mogu povećati rizik od krvarenja\*

Farmakodinamički i kinetički faktori	Dob $\geq 75$ godina
Faktori koji povisuju razinu dabigatraneteksilata u plazmi	<p>Značajni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Umjereno oštećenje bubrega (30-50 mL/min CrCL)<sup>†</sup></li> <li>•Istodobno liječenje s jakim inhibitorima P-gp<sup>†</sup> (vidjeti dio Kontraindikacije)</li> <li>•Istodobna primjena blagih do umjerenih P-gp inhibitora (npr. amiodarona, verapamila, kinidina i tikagrelora)</li> </ul> <p>Manje značajni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Mala tjelesna težina (&lt; 50 kg)</li> </ul>
Farmakodinamičke interakcije	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Acetilsalicilatna kiselina i drugi inhibitori agregacije trombocita poput klopidogrela</li> <li>•Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)</li> <li>•SSRI-i ili SNRI-i<sup>†</sup></li> <li>•Drugi lijekovi koji mogu narušiti hemostazu</li> </ul>
Bolesti/postupci s posebnim rizicima od krvarenja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kongenitalni ili stečeni poremećaji koagulacije</li> <li>• Trombocitopenija ili funkcionalni defekti trombocita</li> <li>• Ezofagitis, gastritis i gastroezofagealni refluks</li> <li>• Nedavna biopsija, velika trauma</li> <li>• Bakterijski endokarditis</li> </ul>

\* Za posebne skupine bolesnika kojima je potrebna snižena doza, vidjeti dio “Doziranje”.

<sup>†</sup> CrCL: klirens kreatinina; P-gp: P-glikoprotein; SSRI-i: selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina; SNRI-i: inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina.

## Perioperativno zbrinjavanje

### Kirurški zahvati i intervencije

Bolesnici koji se liječe lijekom koji sadrži dabigatraneteksilat, a podvrgnuti su kirurškim ili invazivnim postupcima su pod povećanim rizikom od krvarenja. Stoga, kirurške intervencije mogu zahtijevati privremeni prekid primjene lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat. Bolesnike treba savjetovati da informiraju zdravstvene radnike o uzimanju lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat ako će biti podvrgnuti kirurškom ili invazivnom postupku.

Klirens dabigatraneteksilata u bolesnika s insuficijencijom bubrega može potrajati dulje, što je potrebno uzeti u obzir prije svih postupaka.

#### *Hitni kirurški zahvati ili hitni postupci*

Primjena lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat se mora privremeno prekinuti. U slučajevima kada je potrebno brzo poništenje antikoagulacijskog učinka dabigatraneteksilata, dostupan je specifični antidot za dabigatraneteksilat (PRAXBIND (idarucizumab)).

Poništenje terapije dabigatraneteksilatom izlaže bolesnike riziku od tromboze od njihove osnovne bolesti. Liječenje dabigatraneteksilatom se može ponovno započeti 24 sata nakon primjene lijeka PRAXBIND (idarucizumab), ako je bolesnik klinički stabilan te ako je postignuta odgovarajuća hemostaza.

### Subakutni kirurški zahvati/intervencije

Primjenu lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat potrebno je privremeno prekinuti. Kirurški zahvat/intervenciju je potrebno, ukoliko postoji mogućnosti, odgoditi za najmanje 12 sati nakon posljednje doze. Ako se kirurški zahvat ne može odgoditi, rizik od krvarenja se može povećati. Potrebno je odvagati rizik od krvarenja u odnosu na hitnost intervencije (za kardioverziju vidjeti prethodni tekst).

### Elektivni kirurški zahvat

Ukoliko postoji mogućnost, primjenu lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat je potrebno prekinuti najmanje 24 sata prije invazivnih ili kirurških postupaka. U bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja ili u slučaju velikog kirurškog zahvata, u kojem može biti potrebna potpuna hemostaza, razmotrite prekid primjene lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat 2 - 4 dana prije kirurškog zahvata. Za pravila prekida, vidjeti Tablicu 2.

Tablica 2: Pravila prekida liječenja prije invazivnih ili kirurških postupaka

Bubrežna funkcija (CrCL u mL/min)	Procijenjeni poluvijek (sati)	Primjenu lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat potrebno je prekinuti prije elektivnog kirurškog zahvata	
		Visoki rizik od krvarenja ili značajni kirurški zahvat	Standardni rizik
≥80	~13	2 dana prije	24 sata prije
≥50 - <80	~15	2-3 dana prije	1-2 dana prije
≥30 - <50	~18	4 dana prije	2-3 dana prije (> 48 sati)

### Spinalna anestezija/epiduralna anestezija/lumbalna punkcija

Rizik od spinalnog ili epiduralnog hematoma može se povećati u slučajevima traumatske ili ponovljene punkcije te produljene primjene epiduralnog katetera. Nakon uklanjanja katetera, potreban je interval od minimalno 2 sata prije primjene prve doze lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat. Takvi bolesnici zahtijevaju redovno praćenje neuroloških znakova i simptoma zbog mogućnosti razvoja spinalnog ili epiduralnog hematoma.

### **Koagulacijski testovi i njihova interpretacija**

Liječenje lijekovima koji sadrže dabigatraneteksilat ne zahtijeva rutinsko kliničko praćenje.

Kod sumnje na predoziranje ili u bolesnika koji dolaze u hitnu službu u bolnicu, a liječe se lijekovima koji sadrže dabigatraneteksilat, preporučuje se procijeniti njihov antikoagulacijski status.

- *Međunarodni normalizirani omjer (INR)*  
INR test nije pouzdan za bolesnike na lijekovima koji sadrže dabigatraneteksilat te se ne provodi.



- *Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV)*  
aPTV test se upotrebljava kao približni pokazatelj antikoagulacijskog statusa uz dabigatraneteksilat, ali nije prikladan za preciznu kvantifikaciju antikoagulacijskog učinka.
- *Kalibrirano razrijeđeno trombinsko vrijeme (dTV), trombinsko vrijeme (TV), ekarinsko vrijeme zgrušavanja (ECT)*  
Postoji uska povezanost između koncentracije dabigatraneteksilata u plazmi i stupnja antikoagulacijskog učinka. Za kvantitativno mjerenje koncentracije dabigatraneteksilata u plazmi, izrađeno je više kalibriranih testova dabigatraneteksilata na osnovi dTV-a. Razrijeđeno trombinsko vrijeme – mjerenje 1 (dTV) od **>200 ng/mL koncentracije dabigatraneteksilata u plazmi prije sljedećeg unosa lijeka** može biti povezano s većim rizikom od krvarenja<sup>1</sup>. Uredno mjerenje dTV-a ne ukazuje na klinički značajan antikoagulacijski učinak dabigatraneteksilata. TV i ECT mogu dati korisne informacije, ali testovi nisu standardizirani.

*Tablica 3: Granične vrijednosti koagulacijskih testova pri kraju dozirnog intervala (tj. neposredno prije sljedećeg unosa lijeka) koje mogu biti povezane s povećanim rizikom od krvarenja.*

*Napomena: prvih 2 – 3 dana nakon kirurškog zahvata postoji mogućnost otkrivanja lažnih produljenih vrijednosti.*

Test (vrijednost pri kraju dozirnog intervala)	
dTV [ng/mL]	> 200
ECT [x puta više od gornje granične vrijednosti]	> 3
aPTV [x puta više od gornje granične vrijednosti]	> 2
INR	Ne provodi se

**Vrijeme uzimanja:** Antikoagulacijski parametri ovise o vremenu kada je uzet uzorak krvi u odnosu na vrijeme kada je uzeta posljednja doza lijeka. Uzorak krvi uzet 2 sata nakon primjene lijeka koji sadrži dabigatraneteksilat (maksimalna koncentracija) imat će različit (viši) rezultat u svim testovima koagulacije u odnosu na uzorak krvi uzet 10-16 sati (vrijednosti pri kraju dozirnog intervala) nakon unosa iste doze lijeka.

## Predoziranje

U slučaju sumnje na predoziranje, koagulacijski testovi mogu pomoći u određivanju rizika od krvarenja. Pretjerana antikoagulacija može zahtijevati prekid liječenja lijekom koji sadrži dabigatraneteksilat. S obzirom da se dabigatraneteksilat izlučuje uglavnom putem bubrega, mora se održavati odgovarajuća dijeta. S obzirom da je vezanje na proteine nisko, dabigatraneteksilat se može dijalizirati; kliničko iskustvo u učincima dijalize u slučaju predoziranja je ograničeno. Predoziranje ovim lijekovima može dovesti do krvarenja. U slučaju hemoragičnih komplikacija, liječenje se mora prekinuti, a izvor krvarenja treba ispitati (vidjeti dio Zbrinjavanje komplikacija krvarenja). Može se razmotriti primjena općih suportivnih mjera kao što je uporaba aktivnog ugljena radi smanjenja apsorpcije dabigatraneteksilata.

## Zbrinjavanje komplikacija krvarenja

U situacijama u kojima je potrebno brzo poništenje antikoagulacijskog učinka lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat (po život opasno ili nekontrolirano krvarenje, ili prilikom hitnih kirurških zahvata ili hitnih postupaka), dostupan je specifični antidot (PRAXBIND (idarucizumab)).

Ovisno od kliničke situacije, potrebno je provesti suportivno liječenje, kao što je kirurška hemostaza i nadoknada volumena krvi. U obzir se mogu uzeti primjena svježe pune krvi, svježe zamrznute plazme i/ili koncentrata trombocita u slučajevima prisutne trombocitopenije ili primjene antitrombocitnih lijekova dugog djelovanja. Može se razmotriti primjena koncentrata koagulacijskih faktora (aktiviranih ili neaktiviranih) ili rekombinantnog faktor VIIa. Međutim, klinički podaci su vrlo ograničeni.

### **Kartica s upozorenjima za bolesnika i savjetovanje**

Kartica sa upozorenjima za bolesnika dostupna je bolesnicima u pakiranju lijekova koji sadrže dabigatraneteksilat. Potrebno je savjetovati svojim bolesnicima da stalno sa sobom imaju Karticu sa upozorenjima za bolesnika te da ju pokažu zdravstvenom osoblju. Također ih je potrebno savjetovati o potrebi za suradljivošću i informiranju liječnika o drugim lijekovima koje uzimaju istodobno s ovim lijekom, o znakovima krvarenja te kada potražiti pomoć zdravstvenog osoblja.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

Ovaj Vodič također možete pronaći u bazi lijekova na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>.