

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гозерелин-лонг

Регистрационный номер:**Торговое наименование:** Гозерелин-лонг**Международное непатентованное или группировочное наименование:** гозерелин**Лекарственная форма:** имплантат**Состав****1 имплантат содержит:**

<i>Действующее вещество:</i>	
Гозерелина ацетат	3,9 мг
в пересчете на гозерелин	3,6 мг
<i>Вспомогательное вещество:</i>	
DL-молочной и гликолевой кислот сополимер (1:1)	до 18,0 мг

Описание

Содержимое шприца-аппликатора – белые или почти белые кусочки твердого полимерного материала цилиндрической формы. Допускается наличие вкраплений.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые гормональные препараты и антагонисты гормонов; гормоны и родственные соединения; аналоги гонадотропин-рилизинг гормона.

Код АТХ: L02AE03**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Гозерелин является синтетическим аналогом природного гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). При постоянном применении гозерелин ингибирует выделение гипофизом лютеинизирующего гормона, что ведет к снижению концентрации тестостерона в плазме крови у мужчин и концентрации эстрадиола в плазме крови у женщин. Данный эффект обратим после отмены терапии. На первоначальной стадии гозерелин, подобно другим агонистам ГнРГ, может вызывать временное увеличение концентрации тестостерона в плазме крови у мужчин и концентрации эстрадиола в плазме крови у женщин. На ранних стадиях терапии гозерелином у некоторых женщин могут отмечаться вагинальные кровотечения

различной продолжительности и интенсивности.

У мужчин примерно к 21 дню после введения первого имплантата концентрация тестостерона снижается до кастрационных уровней и продолжает оставаться сниженной при регулярном повторном введении имплантата гозерелина в дозе 3,6 мг каждые 28 дней. Такое снижение концентрации тестостерона на фоне применения гозерелина у большинства пациентов приводит к регрессии опухоли предстательной железы и симптоматическому улучшению.

У женщин концентрация эстрадиола в плазме крови снижается также примерно к 21 дню после введения первого имплантата гозерелина и при регулярном введении гозерелина каждые 28 дней, остается сниженной до концентрации сравнимой с той, что наблюдается у женщин в менопаузе. Данное снижение приводит к положительному эффекту при гормонально-зависимых формах рака молочной железы, эндометриозе, фибромиоме матки и подавлении развития фолликулов в яичниках. Это также вызывает истончение эндометрия и является причиной возникновения аменореи у большинства пациенток.

Показано, что гозерелин в дозе 3,6 мг в комбинации с препаратами железа вызывает аменорею и повышение уровня гемоглобина и соответствующих гематологических параметров у женщин с фибромиомами матки и сопутствующей анемией. В результате применения данной комбинации возможно увеличение уровня гемоглобина на 10 г/л выше, чем при терапии только препаратами железа.

На фоне приёма агонистов ГнРГ у женщин может иметь место наступление менопаузы. Редко у некоторых женщин не происходит восстановления менструаций после окончания терапии.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

Биодоступность гозерелина практически полная (около 100%). Введение гозерелина в дозе 3,6 мг каждые четыре недели обеспечивает поддержание эффективных концентраций. Кумуляции в тканях при этом не происходит. Гозерелин плохо связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм и выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) его из плазмы крови составляет 2–4 часа у пациентов с нормальной функцией почек.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Почечная недостаточность

Период полувыведения ($T_{1/2}$) гозерелина увеличивается у пациентов с нарушениями функции почек. При ежемесячном введении гозерелина в дозе 3,6 мг данное изменение не имеет значительных последствий, поэтому коррекции дозы для данной группы пациентов не требуется.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью значительных изменений в фармакокинетике гозерелина не наблюдается.

Дети

Фармакокинетика гозерелина у детей и подростков в возрасте до 18 лет не изучалась.

Показания к применению

- Рак предстательной железы;
- рак молочной железы;
- эндометриоз;
- фибромиома матки (в сочетании с терапией препаратами железа с целью улучшения гематологических показателей и состояния пациенток с фибромиомой и анемией перед оперативным вмешательством);
- для истончения эндометрия при планируемых операциях на эндометрии;
- при проведении вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение и т.д.) с целью подавления функции гипофиза при подготовке к стимуляции суперовуляции.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к гозерелину или другим аналогам ГнРГ и/или вспомогательному веществу в составе препарата;
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью

- У лиц мужского пола, подверженных особому риску возникновения непроходимости мочеточников или сдавления спинного мозга;
- при экстракорпоральном оплодотворении у пациенток с синдромом поликистозных яичников;
- при совместном применении с лекарственными средствами, способными удлинять интервал QT на ЭКГ или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа «пируэт»;
- при введении препарата пациентам с низким индексом массы тела и/или получающим антикоагулянты в полной дозе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение гозерелина во время беременности противопоказано, так как применение аналогов ГнРГ теоретически связано с риском прерывания беременности или возникновения аномалий у плода. Клинических данных, подтверждающих причинно-следственную связь терапии между гозерелином и последующих аномалий развития ооцитов, патологии беременности или ее исхода, нет.

Период грудного вскармливания

Применение гозерелина в период грудного вскармливания противопоказано. Пациенткам, получающим терапию гозерелином следует отказаться от грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Применяйте препарат только согласно тем показаниям, тому способу применения и в тех дозах, которые указаны в инструкции.

Препарат Гозерелин-лонг вводят подкожно в переднюю брюшную стенку.

Следует соблюдать осторожность при введении препарата Гозерелин-лонг в переднюю брюшную стенку в связи с близким расположением нижней надчревной артерии и ее ветвей. С особой осторожностью следует вводить препарат Гозерелин-лонг пациентам с низким индексом массы тела и/или получающим антикоагулянты в полной дозе (см. раздел «Особые указания»).

Препарат Гозерелин-лонг вводят подкожно в переднюю брюшную стенку каждые 28 дней:

- при злокачественных новообразованиях (*рак предстательной железы, рак молочной железы*) длительно;
- при доброкачественных гинекологических заболеваниях не более 6 месяцев:
 1. при терапии *эндометриоза* нет клинических данных по безопасности более длительного периода терапии, а проведение повторных курсов терапии не рекомендуется в виду риска потери минеральной плотности костной ткани. Добавление заместительной гормональной терапии к комбинированным препаратами (эстроген + гестаген) у пациенток, получающих терапию гозерелином, снижает потерю костной ткани и уменьшает клинические проявления вазомоторных симптомов;
 2. при *фибромиоме матки* длительность терапии до 3-х месяцев перед оперативным вмешательством (в сочетании с антианемической терапией препаратами железа);
- для истончения эндометрия делают две инъекции с интервалом в 4 недели, при этом абляцию матки рекомендуется производить в первые две недели после введения 2-й дозы.

Экстракорпоральное оплодотворение

Препарат Гозерелин-лонг применяется для десенсибилизации гипофиза. Десенсибилизация определяется по концентрации эстрадиола в плазме крови. Как правило, необходимый уровень

эстрадиола, который соответствует таковому в раннюю фолликулярную фазу цикла (приблизительно 150 пмоль/л), достигается между 7 и 21 днем. При наступлении десенсибилизации начинают стимуляцию суперовуляции (контролируемая стимуляция яичников) с помощью гонадотропина. Вызываемая десенсибилизация гипофиза при применении депо агониста ГнРГ может быть более стойкой, что может привести к повышенной потребности в гонадотропине. На соответствующей стадии развития фолликула введение гонадотропина прекращается и далее для индукции овуляции вводится человеческий хорионический гонадотропин. Контроль за проводимым лечением, процедуры извлечения ооцита и оплодотворения проводятся в соответствии с установленной практикой лечебного учреждения.

Применение у отдельных групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Несмотря на наличие периода полувыведения у пациентов с почечной недостаточностью, коррекции дозы препарата Гозерелин-лонг не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью коррекции дозы препарата Гозерелин-лонг не требуется.

Лица пожилого возраста

Коррекции дозы гозерелина у пожилых пациентов не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Гозерелин-лонг у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Препарат Гозерелин-лонг не следует применять у данной группы пациентов.

Подробная инструкция по введению препарата Гозерелин-лонг

1. Для введения препарата положите пациента в максимально удобное положение так, чтобы верхняя часть туловища была слегка приподнята. Обработайте спиртовой салфеткой область передней брюшной стенки (рисунок 1).



Рисунок 1

2. Вскройте пакет с препаратом и извлеките из него шприц (рисунок 2).



Рисунок 2

3. Снимите с поршня шприца клипсу предохранителя (синего цвета), потянув ее в перпендикулярном направлении от шприца (рисунок 3).



Рисунок 3

4. Осторожно снимите с иглы защитный колпачок, как показано на рисунке 4. Нельзя касаться иглы!



Рисунок 4

5. Большим и указательным пальцем сформируйте складку кожи в месте инъекции на передней брюшной стенке ниже линии пупка.

Введите иглу в основание получившейся кожной складки под углом 30-45° срезом вверх, не нажимая на поршень.

Игла вводится до тех пор, пока корпус шприца не коснется кожи пациента (рисунок 5).

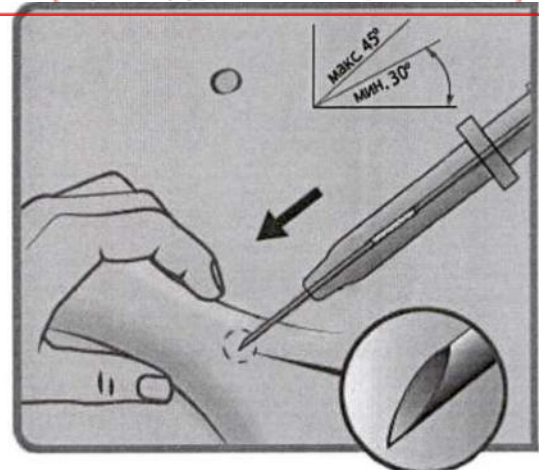


Рисунок 5

6. Для введения имплантата расположите корпус шприца между указательным и средним пальцами, а большой палец – на поршне шприца.

После того, как игла будет введена под кожу, начинайте постепенно нажимать на поршень шприца. Имплантат начнет продвигаться по игле (рисунок 6).

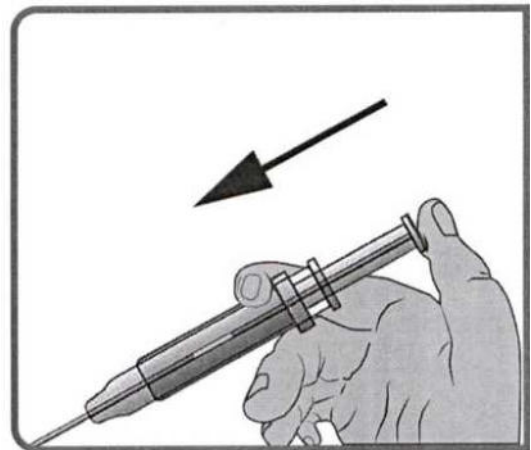


Рисунок 6

7. Для того чтобы имплантат был полностью доставлен под кожу продолжайте нажимать на поршень шприца, тем самым позволяя выдвигаться механизму, который обеспечит безопасное извлечение иглы (рисунок 7). Безопасно извлечь иглу можно только в том случае, если поршень нажат до упора.



Рисунок 7

8. Наденьте на шприц защитный колпачок и вместе с клипсой предохранителя синего цвета поместите в контейнер для использованных шприцов.

Следует соблюдать осторожность при введении препарата Гозерелин-лонг в переднюю брюшную стенку в связи с близким расположением нижней надчревной артерии и ее ветвей. С особой осторожностью следует вводить препарат Гозерелин-лонг пациентам с низким индексом массы тела и/или получающим антикоагулянты в полной дозе (см. раздел «Особые указания»).

Побочное действие

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классификацией по основным системам и органам и частоте встречаемости, которая была определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$, $<1/10$); нечасто ($>1/1000$, $<1/100$); редко ($>1/10000$, $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): очень редко – опухоль гипофиза; частота неизвестна – дегенерация фиброматозных узлов у женщин с фибромиомой матки.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности; редко – анафилактические реакции.

Эндокринные нарушения: очень редко – кровоизлияние в гипофиз.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – нарушение толерантности к глюкозе (у мужчин)¹; нечасто – гиперкальциемия (у женщин).

Нарушения со стороны нервной системы: часто – парестезия, сдавление спинного мозга (у мужчин), головная боль (у женщин).

Нарушения психики: очень часто – снижение либидо²; часто – изменение настроения (у женщин), депрессия (у женщин), перепады настроения (у мужчин); очень редко – психотическое расстройство.

Нарушения со стороны сердца: часто – инфаркт миокарда (у мужчин), сердечная недостаточность (у мужчин)³; частота неизвестна – удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

Нарушения со стороны сосудов: очень часто – приливы⁴; часто – изменения артериального давления, проявляющиеся снижением артериального давления или повышением артериального давления⁵.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – повышенная потливость⁶;

акне (у женщин)⁷; *часто* – алопеция (у женщин)⁸; сыпь⁹; *частота неизвестна* – алопеция (у мужчин)⁸.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы: часто – артралгия (у женщин), боль в костях (у мужчин)¹⁰; *нечасто* – артралгия (у мужчин).

В начале лечения пациенты с раком предстательной железы часто могут испытывать временное усиление боли в костях, которая лечится симптоматически.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – обструкция мочеточников (у мужчин).

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень часто – эректильная дисфункция (у мужчин), сухость слизистой оболочки влагалища и увеличение размера молочных желез (у женщин); *часто* – гинекомастия (у мужчин); *нечасто* – болезненность грудных желез (у мужчин); *редко* – киста яичника, синдром гиперстимуляции яичников (при совместном применении с гонадотропинами); *частота неизвестна* – вагинальные кровотечения.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – реакция в месте введения препарата (у женщин); *часто* – реакция в месте введения препарата (у мужчин); временное усиление симптомов заболевания у пациенток с раком молочной железы в начале терапии.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – снижение минеральной плотности костной ткани, увеличение массы тела.

¹ у мужчин, получавших агонисты ГнРГ, наблюдалось снижение толерантности к глюкозе. Снижение толерантности к глюкозе проявлялось развитием сахарного диабета или ухудшением контроля над концентрацией глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом в анамнезе;

² связанное с фармакологическим действием лекарственного средства и в редких случаях приводящее к его отмене;

³ риск повышается при одновременном применении антиандрогенных препаратов; эти изменения обычно транзиторные и разрешаются либо в процессе терапии гозерелином, либо после ее прекращения. В редких случаях эти изменения требовали медицинского вмешательства, включая отмену препарата;

⁴ связанные с фармакологическим действием препарата, в редких случаях, приводившие к его отмене терапии гозерелином (могут сохраняться после прекращения введения гозерелина);

⁵ эти изменения обычно транзиторные и разрешаются либо в процессе терапии гозерелином, либо после ее прекращения (в редких случаях требовалась медицинская коррекция АД или прекращение лечения);

⁶ связанная с фармакологическим действием лекарственного средства и в редких случаях

приводящая к его отмене, может сохраняться после прекращения введения гозерелина;

⁷ в большинстве случаев возникает в течение 1 месяца после начала терапии гозерелином;

⁸ у женщин, как правило, незначительно выраженная, но иногда может быть значительная (в том числе у молодых пациенток с доброкачественными новообразованиями); у мужчин проявлялась как выпадение волос по всему телу вследствие снижения концентрации андрогенов в плазме крови.

⁹ в основном, незначительно выраженная, которая часто разрешалась на фоне продолжения терапии;

¹⁰ в начале лечения пациенты с раком предстательной железы часто могут испытывать временное усиление боли в костях (симптоматическое лечение).

Пострегистрационный период наблюдения

На фоне применения гозерелина отмечены единичные случаи изменений показателей анализа крови, нарушения функции печени, тромбоэмболии легочной артерии и интерстициальной пневмонии, переломы (у мужчин), суицидальные мысли и суицидальное поведение (у женщин).

Кроме того, у женщин, получавших лечение по поводу эндометриоза и фибромиомы матки, сообщалось о следующих нежелательных реакциях: акне, изменение роста волос на теле, сухость кожи, увеличение массы тела, увеличение концентрации холестерина в плазме крови, синдром гиперстимуляции яичников (при применении в комбинации с гонадотропинами), вагинит, влагалищные выделения, нервозность, нарушение сна, усталость, периферические отеки, миалгии, судороги в икроножных мышцах, тошнота рвота, диарея, запор, ощущение дискомфорта в животе, изменения тембра голоса.

В начале лечения у пациенток с раком молочной железы возможно временное увеличение выраженности симптомов; при этом проводят симптоматическое лечение.

Редко в начале терапии у пациенток с раком молочной железы с метастазами возможно развитие гиперкальциемии. При наличии симптомов гиперкальциемии (например, жажды), необходимо исключать гиперкальциемию.

В редких случаях у некоторых женщин возможно развитие менопаузы по время лечения аналогами ГнРГ и отсутствие возобновления менструаций после прекращения терапии. Неизвестно, является ли это следствием терапии гозерелином или отражением гинекологического статуса пациенток.

Если у Вас отмечаются побочные эффекты, указанные в инструкции, или они усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Симптомы

Опыт передозировки гозерелина у людей ограничен. В случае непреднамеренного введения гозерелина раньше срока или в более высокой дозе не отмечалось развитие клинически значимых нежелательных реакций. Данных относительно передозировки у людей не имеется.

Лечение

В случае передозировки пациенту следует назначить симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не известно.

Поскольку андрогенная депривация может удлинять интервал QT, необходимо соблюдать осторожность при совместном применении препарата Гозерелин-лонг с лекарственными средствами, способными удлинять интервал QT или вызывать желудочковую тахисистолическую аритмию типа «пируэт», такими как антиаритмические лекарственные средства 1А класса (например, хинидин, дизопирамид) или III класса (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, антипсихотические лекарственные средства (см. раздел «Особые указания»).

Если Вы применяете вышеперечисленные или другие лекарственные препараты (в том числе безрецептурные), перед применением препарата Гозерелин-лонг проконсультируйтесь с врачом.

Особые указания

При применении препарата Гозерелин-лонг сообщалось о реакциях в месте введения препарата, включая боль, гематому, кровотечение и повреждение сосуда. В этих случаях необходимо наблюдать пациента с целью выявления возможных признаков или симптомов внутрибрюшного кровотечения. В очень редких случаях ошибка при введении препарата приводила к повреждению сосуда и геморрагическому шоку, требовавшем переливания крови и хирургического вмешательства. С особой осторожностью следует вводить препарат Гозерелин-лонг пациентам с низким индексом массы тела и/или получающим антикоагулянты в полной дозе.

Андрогенная депривация может удлинять интервал QT, хотя причинно-следственная связь с применением препарата Гозерелин-лонг не установлена. У пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе или факторами риска его развития, а также у пациентов, принимающих сопутствующие препараты, способные удлинять интервал QT (см. раздел 4.5), до начала применения препарата Гозерелин-лонг следует оценить соотношение ожидаемой пользы и потенциального риска, включая возможность развития желудочковой тахисистолической аритмии типа «пируэт».

При применении у мужчин

Следует с осторожностью назначать препарат Гозерелин-лонг лицам мужского пола, подверженным особому риску возникновения непроходимости мочеточников или сдавления спинного мозга. У данных пациентов следует осуществлять тщательный мониторинг в течение первого месяца терапии. В том случае, если сдавление спинного мозга или почечная недостаточность, обусловленная мочеточниковой непроходимостью, имеют место или развиваются, следует назначать стандартное для данных осложнений лечение. По предварительным данным применение бисфосфоната в комбинации с агонистами ГнРГ у мужчин способствует уменьшению потери минеральной плотности костной ткани. В связи с возможностью развития снижения толерантности к глюкозе на фоне приема агонистов ГнРГ у мужчин, рекомендуется периодически контролировать содержание глюкозы в крови.

При применении у женщин

Препарат Гозерелин-лонг 3,6 мг должен применяться при экстракорпоральном оплодотворении только под наблюдением специалиста, имеющего опыт работы в этой области. Как и при использовании других аналогов ГнРГ, при применении препарата Гозерелин-лонг 3,6 мг в комбинации с гонадотропином, сообщалось о редких случаях развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГСЯ). Предполагается, что десенсибилизация, вызванная применением препарата Гозерелин-лонг 3,6 мг, может приводить в ряде случаев к увеличению необходимой дозы гонадотропина. Необходимо тщательно мониторировать стимуляцию цикла, чтобы выявить пациенток с риском развития СГСЯ, поскольку выраженность и частота проявлений синдрома может зависеть от дозового режима гонадотропина. Введение хорионического гонадотропина человека необходимо прекратить, если это требуется.

Рекомендуется с осторожностью применять препарат Гозерелин-лонг 3,6 мг при экстракорпоральном оплодотворении у пациенток с синдромом поликистозных яичников, так как возможна стимуляция большого количества фолликулов. Применение агонистов ГнРГ у женщин может вызывать снижение минеральной плотности костной ткани. После окончания лечения у большинства женщин происходит восстановление минеральной плотности костной ткани. У пациенток, получавших препарат Гозерелин-лонг 3,6 мг для лечения эндометриоза, добавление гормонозаместительной терапии (эстрогенный и прогестагенный препараты ежедневно) снижало потерю минеральной плотности костной ткани и вазомоторные симптомы. При использовании препарата Гозерелин-лонг у женщин должны применяться негормональные методы контрацепции до восстановления менструаций. Возобновление менструаций после окончания лечения препаратом Гозерелин-лонг у некоторых пациенток может происходить с задержкой. В редких случаях у некоторых женщин во время лечения

аналогами ГнРГ может иметь место наступление менопаузы без восстановления менструаций после окончания терапии. Применение препарата Гозерелин-лонг может приводить к увеличению цервикальной резистентности, необходимо соблюдать осторожность при дилатации шейки матки. Нет данных об эффективности и безопасности терапии препаратом Гозерелин-лонг доброкачественных гинекологических заболеваний продолжительностью более 6 месяцев.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Нет сведений о том, что гозерелин оказывает влияние на указанные виды деятельности. Однако, в связи с возможностью развития таких нежелательных реакций, как парестезия, психотическое расстройство и др., следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, а также при занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Имплантат, содержащий 3,6 мг гозерелина, в шприце-аппликаторе с защитным механизмом из полимерных материалов (метилметакрилат бутадиен-стирол). На шприц наклеивают этикетку. 1 шприц помещают в пакет из комбинированного материала (полиамид/алюминий/полиэтилен). В пакет вкладывают влагопоглощающий элемент. На пакет наклеивают этикетку или наносят маркировку печатным способом.

1 пакет вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Уфимский витаминный завод"

(ОАО "Фармстандарт-УфаВИТА"), Россия,

450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28

Тел./факс: (347) 272-92-85

www.pharmstd.ru

Производитель

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Уфимский витаминный завод"
(ОАО "Фармстандарт-УфаВИТА"), Россия
Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28
Тел./факс: (347) 272-92-85
www.pharmstd.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.06.2024 № 11944
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)