

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

Hydroxycarbamid HEXAL® 500 mg Hartkapseln

Hydroxycarbamid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Hydroxycarbamid HEXAL® und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Hydroxycarbamid HEXAL® beachten?
3. Wie ist Hydroxycarbamid HEXAL® einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Hydroxycarbamid HEXAL® aufzubewahren?
6. Weitere Informationen



1 Was ist Hydroxycarbamid HEXAL® und wofür wird es angewendet?

Hydroxycarbamid HEXAL® wird angewendet zur Behandlung von Patienten:

- mit einer vom Knochenmark ausgehenden **aggressiven Erkrankung der weißen Blutkörperchen** (chronisch myeloische Leukämie) in der langsamen oder beschleunigten Phase der Erkrankung
- mit einem **Überschuss an Blutplättchen** (essentielle Thrombozythämie)
- mit einem **Überschuss bestimmter Blutzellen** (Polycythämia vera), der mit einem hohen Risiko für Gefäßverschlüsse (Thrombose) verbunden ist.

Hydroxycarbamid HEXAL® ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Tumorerkrankungen.

2 Was müssen Sie vor der Einnahme von Hydroxycarbamid HEXAL® beachten?

Hydroxycarbamid HEXAL® darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **überempfindlich (allergisch)** gegenüber Hydroxycarbamid oder einen der sonstigen Bestandteile von Hydroxycarbamid HEXAL® sind. Die Therapie sollte abgebrochen werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegenüber Hydroxycarbamid HEXAL® auftritt.
- wenn die **Funktion des Knochenmarks erheblich vermindert ist**, wie etwa
 - verminderte Anzahl der weißen Blutkörperchen (weniger als $2,5 \times 10^9$ Leukozyten/l),
 - Mangel an Blutplättchen (weniger als 100×10^9 Thrombozyten/l),
 - schwere Blutarmut.
- wenn Sie **stillen**.
- wenn Sie gleichzeitig mit einem **Gelbfieberimpfstoff** behandelt werden.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Hydroxycarbamid HEXAL® ist erforderlich,

- wenn Sie an einer **beeinträchtigten Leber- und/oder Nierenfunktion** leiden. Diesbezüglich liegen nur wenige Erfahrungen vor. Während der Behandlung mit Hydroxycarbamid HEXAL®, vor allem zu Beginn der Therapie, ist daher besondere Vorsicht erforderlich. Die Leber- und Nierenfunktion sind während der Behandlung mit Hydroxycarbamid HEXAL® vom Arzt zu überwachen.
- wenn Sie unter **Blutarmut** leiden oder diese auftritt. Rote Blutkörperchen können, falls erforderlich, ersetzt werden. Deren Bildung aus unnormale großen Vorstufen ist häufig nur zu Behandlungsbeginn zu beobachten und ähnelt der Blutarmut durch Vitamin B₁₂-Mangel. Sie ist jedoch nicht auf zu wenig Vitamin B₁₂ oder Folsäure zurückzuführen.
- wenn Sie **Hautveränderungen** bemerken. Diese erfordern eine weitere Beobachtung, da in Einzelfällen bestimmte Arten von Hautkrebs auftreten können.
- wenn Sie **schmerzhafte Geschwüre an den Unterschenkeln** feststellen. Diese sind normalerweise schwierig zu behandeln und können eine Unterbrechung der Behandlung erfordern. Der Wegfall von Hydroxycarbamid ermöglicht den Geschwüren normalerweise nach einigen Wochen langsam zu heilen.
- wenn Sie eine **Langzeitbehandlung bei übermäßiger Bildung von Blutzellen** wie etwa Polycythämia vera und Thrombozythämie erhalten. Es kann sich ein weiterer Krebs der weißen Blutkörperchen entwickeln. Derzeit ist nicht bekannt, inwieweit dies mit der Grunderkrankung oder der Behandlung mit Hydroxycarbamid zusammenhängt.
- wenn bei Ihnen eine **Einschränkung der Blutbildung im Knochenmark** auftritt. Eine erhebliche Verminderung der weißen Blutkörperchen ist das erste und häufigste Zeichen. Eine erhebliche Verminderung der Blutplättchen und Blutarmut treten weniger häufig und selten ohne vorhergehende Leukopenie auf.
- wenn Sie andere Arzneimittel gegen Krebs oder eine Strahlentherapie erhalten.
- wenn Sie gleichzeitig mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen behandelt werden (bei voraussichtlichen Gelbfieberimpfungen siehe „Hydroxycarbamid HEXAL® darf nicht eingenommen werden“).

Das Risiko einer Entzündung der Blutgefäße der Haut einschließlich Geschwüre und Zerstörung der Blutgefäße ist erhöht. Bei Patienten mit einer myeloproliferativen Erkrankung wurde über schwere Geschwüre der Hautblutgefäße berichtet. Hydroxycarbamid sollte daher abgesetzt werden, wenn sich derartige Geschwüre entwickeln. Außerdem sollten gegebenenfalls alternative Arzneimittel angewendet werden.

Während der Behandlung mit Hydroxycarbamid HEXAL® sollten die folgenden Parameter im Blutbild beobachtet werden, auch nachdem die optimale Dosis ermittelt wurde:

- Gehalt an rotem Blutfarbstoff
- Differenzierung weißer Blutkörperchen
- Anzahl der Blutplättchen

Das Kontrollintervall sollte individualisiert werden, beträgt jedoch normalerweise eine Woche.

Es ist wichtig, den Harnsäurespiegel regelmäßig zu kontrollieren. Während der Behandlung mit Hydroxycarbamid HEXAL® müssen Sie immer genügend Flüssigkeit trinken.

Geeignete empfängnisverhütende Maßnahmen sind zu ergreifen, wenn ein Partner mit Hydroxycarbamid HEXAL® behandelt wird.

Männer, die mit Hydroxycarbamid HEXAL® behandelt werden, sollten während der Behandlung und bis zu 1 Jahr danach kein Kind zeugen. Lassen Sie sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer vorübergehenden Unfruchtbarkeit durch die Therapie mit Hydroxycarbamid über eine Spermakonservierung beraten. Auch nach der

Therapie wird bei Kinderwunsch eine fachkundige Beratung empfohlen.

Bei Einnahme von Hydroxycarbamid HEXAL® mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

• Andere **Arzneimittel gegen Tumorerkrankungen oder eine Strahlentherapie**

Nebenwirkungen können intensiver und häufiger auftreten, als nach Verabreichung von Hydroxycarbamid HEXAL® allein. Diese Nebenwirkungen schließen die Unterdrückung der Blutbildung im Knochenmark, Magen-Darm-Beschwerden und eine Entzündung in der Mundhöhle ein. Eine Verstärkung von entzündlichen Rötungen der Haut verursacht durch vorhergehende oder gleichzeitige Strahlentherapie ist möglich.

Laboruntersuchungen haben gezeigt, dass Hydroxycarbamid die Giftigkeit bestimmter Arzneimittel gegen Tumorerkrankungen verstärkt, z. B. von

- Fluoropyrimidinen (z. B. Fluorouracil) und
- Cytarabin.

Es ist unklar, ob sich diese Wechselwirkungen bei der Anwendung am Menschen in Ihrer Giftigkeit addieren und ob die Dosierung angepasst werden muss.

• **Arzneimittel gegen Viruserkrankungen** (Nukleosidanaloga, Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion)

Zustände wie Entzündungen der Bauchspeicheldrüse, Schädigungen der Leber, zum Teil mit tödlichem Ausgang, sowie schwere peripher nervöse Beschwerden sind alle berichtet worden. Eine Kombination mit Arzneimitteln zur Behandlung von Viruserkrankungen kann nicht empfohlen werden.

• **Vorausgehende oder gleichzeitige Behandlung mit Interferon**

Bei Patienten, die vorausgehend oder gleichzeitig eine Interferon-Therapie erhalten, ist das Risiko einer Entzündung der Blutgefäße der Haut einschließlich Geschwürbildung und Zerstörung der Blutgefäße erhöht.

• **Gelbfieberimpfstoff**

Es besteht das Risiko einer generalisierten Impfkrankeheit, die tödlich verlaufen kann. Daher ist die gleichzeitige Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt „Hydroxycarbamid HEXAL® darf nicht eingenommen werden“).

• **Abgeschwächte Lebendimpfstoffe (außer Gelbfieber)**

Es besteht das Risiko einer systemischen, möglicherweise tödlich verlaufenden Erkrankung. Das Risiko ist erhöht, wenn Sie bereits durch Ihre Grunderkrankung immunsupprimiert sind. Ein inaktivierter Impfstoff sollte angewendet werden, wo dieser existiert (Poliomyelitis).

• **Ciclosporin, Tacrolimus**

Bei gleichzeitiger Anwendung ist eine exzessive Immunsuppression mit dem Risiko einer Lymphoproliferation zu berücksichtigen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Hydroxycarbamid HEXAL® kann die Entwicklung ihres ungeborenen Kindes beeinträchtigen. Sie dürfen Hydroxycarbamid HEXAL® daher **nicht während der Schwangerschaft** anwenden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor und während der Behandlung mit Hydroxycarbamid HEXAL® empfängnisverhütende Maßnahmen treffen. Wenn eine Patientin nach Beendigung einer Therapie mit Hydroxycarbamid schwanger werden möchte, ist eine fachkundige Beratung ratsam.

Hält ein Arzt die Anwendung während der Schwangerschaft unbedingt für notwendig, so sollte er Sie über das mögliche Risiko von schädigenden Wirkungen für Ihr Kind informieren. Werden Sie während der Behandlung mit Hydroxycarbamid HEXAL® schwanger, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt und nutzen Sie die Möglichkeit einer fachkundigen Beratung.

In der **Stillzeit** dürfen Sie Hydroxycarbamid HEXAL® **nicht anwenden**. Hält ein Arzt die Anwendung während der Stillzeit für notwendig, so müssen Sie abstillen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Das Reaktionsvermögen kann während der Behandlung mit Hydroxycarbamid HEXAL® beeinträchtigt sein. Fahren Sie in diesem Fall kein Auto und bedienen Sie keine gefährlichen Maschinen.

3 Wie ist Hydroxycarbamid HEXAL® einzunehmen?

Die Behandlung sollte nur von erfahrenen Fachärzten durchgeführt werden.

Nehmen Sie Hydroxycarbamid HEXAL® immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die Kapseln sollen ganz geschluckt werden und dürfen sich nicht im Mund auflösen.

Die im Folgenden angegebenen Dosierungen basieren auf dem tatsächlichen oder dem idealen Körpergewicht des Patienten, je nachdem welches niedriger ist.

Die Anzahl der Kapseln und die Dauer der Behandlung bestimmt Ihr Arzt.

- **Aggressive Erkrankung der weißen Blutkörperchen** (chronisch myeloische Leukämie)
In Abhängigkeit von der Anzahl der weißen Blutkörperchen beträgt die **Anfangsdosis üblicherweise 40 mg Hydroxycarbamid pro kg Körpergewicht** täglich.

Fortsetzung auf der Rückseite >>

Ihr Arzt wird die Dosis auf 20 mg pro kg täglich reduzieren, wenn die Anzahl der weißen Blutkörperchen unter $20 \times 10^9/l$ fällt. Die Dosis wird dann individuell angepasst, um die Anzahl der weißen Blutkörperchen bei $5 - 10 \times 10^9/l$ zu halten.

Bei weniger als 5×10^9 weißen Blutkörperchen pro Liter sollte die Dosierung reduziert und bei über $10 \times 10^9/l$ erhöht werden.

Wenn die weißen Blutkörperchen unter $2,5 \times 10^9/l$ oder die Blutplättchen unter $100 \times 10^9/l$ fallen, sollte Ihr Arzt die Behandlung unterbrechen, bis sich die Werte normalisieren.

Eine angemessene Testzeit, um die Wirksamkeit von Hydroxycarbamid HEXAL® zu bestimmen, sind 6 Wochen. Ihr Arzt wird die Behandlung abbrechen, wenn die Krankheit fortschreitet. Bei einem Ansprechen kann die Behandlung unbegrenzt fortgesetzt werden.

• Überschuss an Blutplättchen

(essentielle Thrombozythämie)

Bei dieser Erkrankung beträgt die **Anfangsdosis üblicherweise 15 mg Hydroxycarbamid pro kg Körpergewicht** täglich. Diese soll die Anzahl der Blutplättchen unter $600 \times 10^9/l$ halten, ohne dabei die Anzahl der weißen Blutkörperchen unter $4 \times 10^9/l$ zu verringern.

• Überschuss bestimmter Blutzellen

(Polycythämia vera)

In diesem Fall sollte die Behandlung mit einer Dosierung von **15 - 20 mg Hydroxycarbamid pro kg Körpergewicht** täglich begonnen werden. Die Dosis soll individuell angepasst werden, um das Verhältnis zwischen roten Blutkörperchen und Blutplasma unter 45 % und die Anzahl der Blutplättchen unter $400 \times 10^9/l$ zu halten.

Bei den meisten Patienten kann dies mit einer **kontinuierlich verabreichten Dosis** von durchschnittlich **1 - 2 Hartkapseln** täglich erreicht werden. Bleibt das Verhältnis von roten Blutkörperchen zum Blutplasma und die Anzahl der Blutplättchen stabil, sollte die Behandlung zeitlich unbegrenzt fortgesetzt werden.

Kinder

Da diese Erkrankungen bei Kindern nur selten vorkommen, können derzeit keine Dosierungsschemata ermittelt werden.

Ältere Patienten

Ältere Patienten können ausgeprägter auf die Wirkung von Hydroxycarbamid reagieren und benötigen möglicherweise eine niedrigere Dosierung.

Patienten mit beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion

Für diese Patienten können keine Empfehlungen gegeben werden, da bislang keine Daten vorliegen.

Wenn Sie eine größere Menge von Hydroxycarbamid HEXAL® eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn die eingenommene Dosierung ein Mehrfaches über der empfohlenen Dosierung lag, können folgende akute Haut- und/oder Schleimhautveränderungen Anzeichen einer Überdosierung sein:

- Schmerzhaftigkeit
- Violetter Hautausschlag
- Schwellung an Handflächen und Fußsohlen gefolgt von Schuppung an Händen und Füßen
- Wunde Füße
- Übermäßige generalisierte Pigmentbildung
- Schwere akute Entzündung der Mundschleimhaut

Informieren Sie bei einer Überdosierung sofort Ihren Arzt. Die Sofortbehandlung besteht aus einer Magenspülung, gefolgt von unterstützenden Maßnahmen und Kontrollen der Blutbildung.

Wenn Sie die Einnahme von Hydroxycarbamid HEXAL® vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Greifen Sie für die nächste Dosis auf die ursprünglichen Anweisungen zurück. Wenn Sie unsicher sind, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Hydroxycarbamid HEXAL® abbrechen

Ihre Erkrankung könnte sich, wenn die Behandlung abgebrochen wird, verschlimmern. Die Behandlung mit Hydroxycarbamid darf nur auf Anordnung des behandelnden Arztes beendet oder unterbrochen werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Hydroxycarbamid HEXAL® Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Stärke der unterdrückten Blutbildung im Knochenmark entscheidet über die Dosierung oder darüber, ob in seltenen Fällen die Behandlung unterbrochen werden muss.

Den Magen oder Darm betreffende Nebenwirkungen erfordern nur selten eine Verringerung der Dosis oder eine Beendigung der Behandlung.

Nebenwirkungen können mit den folgenden Häufigkeiten auftreten:

Häufig, treten bei 1 bis 10 Behandelten von 100 auf

- Unterdrückte Blutbildung im Knochenmark
- Verminderte Anzahl der weißen Blutkörperchen (Sie sind anfälliger für Infektionen)
- Veränderungen des roten Blutbilds (Megaloblastose) Mögliche Veränderungen des roten Blutbilds, die auf eine Behandlung mit Folsäure oder Vitamin B₁₂ nicht ansprechen, klingen ab, wenn die Behandlung abgebrochen wird.
- Durchfall
- Verstopfung

Gelegentlich, treten bei 1 bis 10 Behandelten von 1.000 auf

- Verminderte Anzahl der Blutplättchen (Sie sind anfälliger für Blutergüsse, Blutungen)
- Blutarmut (müde sein)
- Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit
- Entzündung der Mundschleimhaut
- Arzneimittel-Fieber
- Schüttelfrost
- Unwohlsein
- Schuppige, knotige entzündete Haut, Hautausschlag
- Entzündliche Rötungen im Gesicht, an Armen und Beinen
- Erhöhte Leberenzyme
- Erhöhtes Bilirubin

- Vorübergehende Störung der tubulären Nierenfunktion mit Erhöhung der Harnsäure, des Harnstoffs und des Kreatinins im Blut

Selten, treten bei 1 bis 10 Behandelten von 10.000 auf

- Allergische Reaktionen
- Haarausfall
- Seltene Störungen der Nervenfunktion einschließlich Kopfschmerzen, Schwindel, Desorientiertheit, Halluzinationen und Anfälle
- Entwicklung einer akuten Lungenreaktion mit Flüssigkeitsansammlung in der Lunge, Fieber und Kurzatmigkeit
- Allergische Reaktionen in den Lungen
- Schwieriges oder schmerzhaftes Wasserlassen (Dysurie)
- Potenziell lebensbedrohliche metabolische Komplikationen, die nach einer Krebsbehandlung auftreten und zu erhöhtem Harnsäurespiegel im Blut führen können, was zu Gicht oder akutem Nierenversagen führen kann (Tumorlyse-Syndrom)

Sehr selten, treten bei weniger als 1 Behandelten von 10.000 auf

In Einzelfällen nach einer mehrjährigen Erhaltungstherapie mit täglicher Einnahme von Hydroxycarbamid:

- Unterschiedliche Hautveränderungen wie Rötung und Schwellung
- Übermäßige Pigmentbildung an Haut und Nägeln
- Dünner werden der Haut und der Nägel
- Unterschenkelgeschwüre
- Juckreiz
- Kleine, raue, rötliche Flecken auf der Haut, die zu Hautkrebs werden können, wenn sie nicht entfernt werden (aktinische Keratose)
- Hautkrebs
- Violette Knötchen
- Abschuppung der Haut
- Beeinträchtigte Nierenfunktion
- Hautgeschwüre (insbesondere Unterschenkelgeschwüre)

Bei Patienten mit übermäßiger Blutzellenbildung, die durchgehend mit Hydroxycarbamid behandelt wurden, kann sich eine andere Krebserkrankung der weißen Blutkörperchen entwickeln. Es ist nicht bekannt, ob dies auf die Grunderkrankung oder auf die Behandlung mit Hydroxycarbamid zurückzuführen ist.

Starke Magenbeschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit, die bei Kombination mit einer Strahlentherapie auftreten können, können kontrolliert werden, wenn die Verabreichung von Hydroxycarbamid vorübergehend beendet wird.

Hydroxycarbamid kann eine durch Bestrahlung verursachte Schleimhautentzündung verstärken. Im vorbehandelten Gewebe können entzündliche Rötungen und übermäßige Pigmentierung auftreten.

Bei Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen sind während der Behandlung mit Hydroxycarbamid Entzündungen der Blutgefäße der Haut einschließlich Geschwüre und Zerstörung der Blutgefäße aufgetreten. Hierüber wurde am häufigsten bei Patienten mit Interferon-Behandlung in der Vorgeschichte oder derzeitiger Interferon-Behandlung berichtet (siehe „Bei Einnahme von Hydroxycarbamid HEXAL® mit anderen Arzneimitteln“).

Hohe Dosen können eine mäßige Schläfrigkeit verursachen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5 Wie ist Hydroxycarbamid HEXAL® aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Nicht über 30 °C lagern.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6 Weitere Informationen

Was Hydroxycarbamid HEXAL® enthält

- Der **Wirkstoff** ist **Hydroxycarbamid**.
1 Hartkapsel enthält 500 mg Hydroxycarbamid.

- Die sonstigen Bestandteile sind:
Kapselinhalt
Citronensäure, Dinatriumhydrogenphosphat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Kapselhülle

Gelatine, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O, Titandioxid

Wie Hydroxycarbamid HEXAL® aussieht und Inhalt der Packung

Hartkapsel mit weißem Unter- und gelbem Oberteil

Hydroxycarbamid HEXAL® 500 mg Hartkapseln stehen in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 100 Kapseln (N3) zur Verfügung.

Pharmazeutischer Unternehmer

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: service@hexal.com



Hersteller

Salutas Pharma GmbH,
ein Unternehmen der HEXAL AG
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen

Deutschland: Hydroxycarbamid HEXAL® 500 mg
Vereinigtes Königreich: Hydroxyurea 500 mg capsule, hard

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im Mai 2010.