

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
14.06.2013 №507
Реєстраційне посвідчення
№UA/12829/02/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
19.12.2014 № 978

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ІБУФЕН® ФОРТЕ
(IBUFEN FORTE)

Склад:

діюча речовина: ibuprofen;

5 мл сусpenзії містить ібупрофену 200 мг;

допоміжні речовини: гіпромелоза, ксантанова камедь, гліцерин, натрію бензоат (Е 211), кислоти лимонної моногідрат, натрію цитрат, сахарин натрію, малтит рідкий, натрію хлорид, ароматизатор полуничний, вода очищена.

Лікарська форма. Сусpenзія оральна.

Основні фізико-хімічні властивості: сусpenзія білого або майже білого кольору з однорідною опалесценцією та з полуничним запахом.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні препарати та протиревматичні препарати, похідні пропіонової кислоти.

Код ATX M01A E01.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Ібупрофен – це похідне пропіонової кислоти з жарознижувальною, аналгезивною та протизапальною дією.

Механізм протизапальної дії ібупрофену пов'язаний з пригніченням синтезу та вивільненням простагландинів унаслідок гальмування активності циклооксигенази простагландинів, що каталізує перетворення арахідонової кислоти у простагландини, причому не виключена наявність інших механізмів.

Доведено, що жарознижувальна та аналгезивна дія ібупрофену настає через 30 хвилин після застосування препарату.

Фармакокінетика.

Ібупрофен швидко всмоктується після прийому внутрішньо та швидко розподіляється в організмі. Максимальна концентрація у сироватці крові спостерігається через 1-2 години після прийому натще. Їжа уповільнює всмоктування ібупрофену, але не зменшує його біологічної доступності; t_{max} тоді приблизно на 30-60 хвилин довший, ніж при прийомі натще, і становить 1,5– 3 год. Ібупрофен зв'язується більш ніж на 99 % з білками плазми крові. Основні білки, що зв'язують

продукт, – це альбуміни. Ібупрофен і його метаболіти повністю і швидко виводяться з організму нирками. Період напіввиведення препарату становить близько 2 годин, у пацієнтів із захворюванням печінки та нирок – 1,8-3,5 години.

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне лікування гарячки та болю різного походження (гострі респіраторні вірусні інфекції, грип, біль при прорізуванні зубів, біль після видалення зуба та інші види болю, у тому числі запального генезу).

У даній лікарській формі препарат не застосовують для симптоматичного лікування гарячки після імунізації.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до ібуuprofenу або до будь-якого з компонентів препарату.
- Реакції гіперчутливості (наприклад астма, риніт, ангіоневротичний набряк або крапив'янка) які спостерігались раніше після застосування ібуuprofenу, ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) або інших НПЗЗ.
- Виразкова хвороба шлунка/кровотеча в активній формі або рецидиви в анамнезі (два і більше виражених епізоди виразкової хвороби чи кровотечі).
- Шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, пов'язана із застосуванням НПЗЗ, в анамнезі.
- Тяжке порушення функції печінки, нирок: серцева недостатність.
- Останній триместр вагітності.
- Цереброваскулярні або інші кровотечі.
- Порушення кровотворення або згортання крові; геморагічний діатез.
- Зневоднення, спричинене блюванням, діареєю або недостатнім вживанням рідини.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ібупрофен, як і інші НПЗЗ, не слід застосовувати в комбінації з:

аспірином, оскільки це може збільшити ризик виникнення побічних реакцій, крім випадків, коли аспірин (доза не вище 75 мг на день) призначав лікар;

іншими НПЗЗ, в тому числі селективними інгібіторами циклооксигенази-2.

З обережністю слід застосовувати ібупрофен у комбінації з:

антикоагулянтами: НПЗЗ можуть посилити лікувальний ефект таких антикоагулянтів, як варфарин;

антагоністами АПФ та антагоністами ангіотензину II та діуретиками: НПЗЗ можуть послабляти ефект діуретиків та інших антигіпертензивних препаратів. У деяких пацієнтів з порушенням функції нирок (наприклад у пацієнтів зі зневодненням або у літніх пацієнтів з ослабленою функцією нирок) одночасне застосування інігібітору АПФ або антагоніста ангіотензину II і препаратів, що інгібують циклооксигеназу, може призводити до подальшого погіршення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність, що зазвичай має оборотний характер. Тому такі комбінації слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. При необхідності довготривалого лікування слід провести адекватну гідратацію пацієнта та розглянути питання про проведення моніторингу функції нирок на початку комбінованого лікування, а також з певною періодичністю надалі. Діуретики можуть підвищувати ризик нефротоксичного впливу НПЗЗ.

Кортикостероїди можуть підвищити ризик появи виразок та кровотеч у шлунково-кишковому тракті.

Літій: існують докази потенційного підвищення рівня літію в плазмі крові.

Метотрексат: існують докази потенційного підвищення рівня метотрексату в плазмі крові.

Зидовудин: відомо про підвищений ризик гематологічної токсичності при сумісному застосуванні зидовудину та НПЗЗ. Існують докази підвищення ризику розвитку гемартрозу та гематоми у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які страждають на гемофілію, у разі супутнього лікування зидовудином та ібупрофеном.

Серцеві глікозиди: НПЗЗ можуть загострювати серцеву недостатність, зменшувати швидкість клубочкової фільтрації та підвищувати рівень глікозидів у плазмі крові.

Антитромбоцитарні засоби та селективні інгібітори серотоніну: може підвищуватись ризик виникнення шлунково-кишкової кровотечі.

Циклоспорин, такролімус: можливе підвищення ризику нефротоксичності.

Міфепристон: НПЗЗ не слід застосовувати раніше ніж через 8-12 діб після застосування міфепристону, оскільки вони знижують його ефективність.

Хінолонові антибіотики: одночасний прийом з ібупрофеном може підвищити ризик виникнення судом.

Препаратори групи сульфонілсечовини та фенітоїн: можливе підсилення ефекту.

Фенітоїн: ібупрофен може збільшити фармакологічно активний вільний фенітоїн.

Ритонавір: ритонавір може підвищувати плазмові концентрації НПЗЗ.

Аміноглікозиди: НПЗЗ можуть знижувати екскрецію аміноглікозидів.

Пероральні гіпоглікемічні засоби: інгібування метаболізму судьфоніламідних препаратів, подовження періоду напіввидення та підвищення ризику гіперглікемії.

Пробенецид та сульфінпіразон: лікарські засоби, що містять пробенецид або сульфінпіразон можуть відстручувати екскрецію ібупрофену.

Холестирамін: при одночасному застосуванні холестираміну та ібупрофену абсорбція ібупрофену відстручується та знижується на 25 %. Ібупрофен слід застосовувати з кількагодинним інтервалом.

Дослідження з вориконазолом і флюконазолом (інгібітори СYPC9) показали підвищення виділення S(+) ібупрофену приблизно на 80-100 %. Зниження дози ібупрофену має розглядатися тоді, коли одночасно застосовуються активні інгібітори СYPC9, практично коли одночасно застосовуються високі дози ібупрофену з вориконазолом чи флюконазолом.

Особливості застосування.

Побічні ефекти, пов'язані із застосуванням ібупрофену та всієї групи НПЗЗ, в цілому можна зменшити шляхом застосування мінімальної ефективної дози, потрібної для лікування симптомів, протягом найкоротшого періоду часу.

Вплив на серцево-судинну та цереброваскулярну систему.

Пацієнтам з артеріальною гіпертензією та/або помірним або середнім ступенем застійної серцевої недостатності в анамнезі слід з обережністю починати довготривале лікування (необхідна консультація лікаря), оскільки при терапії ібупрофеном, як і іншими НПЗЗ, повідомлялося про випадки затримки рідини, артеріальної гіпертензії та набряків.

Дані клінічного дослідження та епідеміологічні дані свідчать про те, що застосування ібупрофену, особливо у високих дозах (2400 мг на добу), а також тривале лікування можуть привести до незначного підвищення ризику артеріальних тромботичних ускладнень (наприклад інфаркту міокарда або інсульту). Загалом дані епідеміологічних досліджень не припускають, що низька доза ібупрофену (наприклад ≤ 1200 мг на добу) може привести до підвищення ризику інфаркту міокарда. Пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, діагностованою ішемічною хворобою серця, захворюванням периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями довгострокове лікування можна призначати тільки після ретельного аналізу факторів ризику. Пацієнтам з вираженими факторами ризику серцево-судинних ускладнень (такими як артеріальна гіпертензія,

гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння) призначати довготривале лікування НПЗЗ слід лише після ретельного обміркування.

Вплив на органи дихання.

Бронхоспазм може виникнути у пацієнтів, які страждають на бронхіальну астму або алергічні захворювання або мають ці захворювання в анамнезі.

Iнші НПЗЗ.

Одночасне застосування ібуuprofenу з іншими НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, підвищує ризик розвитку побічних реакцій, тому його слід уникати.

Системний червоний вовчак і змішані захворювання сполучної тканини

З обережністю слід застосовувати ібуuprofen при проявах системного червоного вовчака та змішаних захворюваннях сполучної тканини через підвищений ризик виникнення асептичного менінгіту.

Вплив на нирки.

Довготривалий прийом НПЗЗ може привести до дозозалежного зниження синтезу простагландинів і провокувати розвиток ниркової недостатності. Високий ризик цієї реакції мають пацієнти з порушеннями функції нирок, серцевими порушеннями, порушеннями функції печінки, пацієнти, які приймають діуретики, і пацієнти літнього віку. У таких пацієнтів необхідно контролювати ниркову функцію.

Вплив на печінку.

Порушення функції печінки.

Вплив на фертильність у жінок.

Існують обмежені дані, що лікарські засоби, які пригнічують синтез циклооксигенази/простагландину, можуть впливати на процес овуляції. Цей процес є оборотним після припинення лікування. Довготривале застосування (стосується дози 2400 мг протягом доби, а також тривалості лікування понад 10 днів) ібуuprofenу може порушити жіночу фертильність і не рекомендується жінкам, які намагаються завагітніти. Жінкам, які мають труднощі з настанням вагітності або проходять обстеження з причини безплоддя, цей препарат необхідно відмінити.

Вплив на шлунково-кишковий тракт.

НПЗЗ слід з обережністю застосовувати пацієнтам із хронічними запальними захворюваннями кишечнику (виразковий коліт, хвороба Крона), оскільки ці стани можуть загострюватись. Повідомляється про випадки шлунково-кишкової кровотечі, перфорації, виразки, що мали летальні наслідки, які виникали на будь-якому етапі лікування НПЗЗ незалежно від наявності попереджувальних симптомів або тяжких розладів з боку шлунково-кишкового тракту в анамнезі. Ризик шлунково-кишкової кровотечі, перфорації, виразки підвищується при збільшенні доз НПЗЗ у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо якщо вона ускладнена кровотечею або перфорацією, та у літніх пацієнтів. Ці пацієнти повинні починати лікування з мінімальних доз. Слід дотримуватись обережності при лікуванні пацієнтів, які отримують супутні препарати, що можуть підвищити ризик гастротоксичності або кровотечі, такі як пероральні кортикостероїди або антикоагулянти (наприклад варфарин) або антитромбоцитарні засоби (наприклад аспірин). При тривалому лікуванні для цих пацієнтів, а також для пацієнтів, які потребують супутнього застосування низьких доз ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) або інших лікарських засобів, що можуть збільшити ризик щодо шлунково-кишкового тракту, слід розглядати доцільність призначення комбінованої терапії мізопростолом або інгібіторами протонної помпи.

Пацієнтам із наявними шлунково-кишковими розладами в анамнезі, передусім пацієнтам літнього віку, слід повідомляти про будь-які незвичайні симптоми з боку шлунково-кишкового тракту (переважно кровотечу), особливо про шлунково-кишкову кровотечу на початку лікування. У разі шлунково-кишкової кровотечі або виразки у пацієнтів, які отримують ібуuprofen, лікування слід негайно припинити.

З боку шкіри та підшкірної клітковини. Дуже рідко на тлі прийому НПЗЗ можуть виникати тяжкі форми шкірних реакцій, включаючи ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Найвищий ризик появи таких реакцій спостерігається на ранніх етапах терапії, в більшості випадків початок таких реакцій відбувається протягом першого місяця лікування. Ібупрофен слід відмінити при перших ознаках шкірного висипу, патологічних змін слизових оболонок або будь-яких інших ознаках гіперчутливості.

Лікарський засіб містить малютит рідкий, тому у разі непереносимості деяких цукрів необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

До складу препарату входить натрію бензоат, тому препарат може спричинити алергічні реакції (можливо, уповільнені).

Препарат не можна призначати пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю фруктози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Пригнічення синтезу простагландинів може негативно впливати на вагітність та/або розвиток ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень вказують на підвищений ризик викидня, вроджених вад після застосування інгібіторів синтезу простагландинів на ранній стадії вагітності. Вважається, що ризик підвищується зі збільшенням дози та тривалості терапії. НПЗЗ не слід приймати у перші два триместри вагітності або під час пологів, якщо тільки потенційна користь для пацієнтки не перевищує потенційний ризик для плода. Під час третього триместру вагітності при застосуванні будь-яких інгібіторів синтезу простагландину можливі такі побічні реакції у плода, як серцево-легенева токсичність (передчасне закриття артеріальної протоки плода з легеневою гіпертензією) та порушення функції нирок, яке може прогресувати до ниркової недостатності з проявом олігогідроамніозу. Ібупрофен протипоказаний в третьому триместрі вагітності через можливість пригнічення скорочувальної функції матки, що може привести до збільшення тривалості пологів із тенденцією до підвищення кровотечі у матері та дитини, навіть при застосуванні низьких доз.

Під час проведення досліджень незначна кількість ібупрофену була виявлена у грудному молоці. НПЗЗ не рекомендується застосовувати під час годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або з іншими механізмами.

За умови застосування згідно з рекомендованими дозами та тривалістю лікування препарат не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Пацієнтам, які відчувають запаморочення, сонливість, дезорієнтацію або порушення зору при прийомі НПЗЗ, слід відмовитися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

При визначені дози ібупрофену беруть до уваги масу тіла та вік пацієнта.

Одноразова доза ібупрофену, як правило, становить від 5 до 10 мг/кг маси тіла. Максимальна добова доза – 30 мг/кг маси тіла.

Перед вживанням суспензії флакон необхідно збовтати.

Чергові дози слід приймати не раніше ніж через 6 годин після попереднього прийому.

Не можна перевищувати максимальну добову дозу.

Маса тіла (вік пацієнта)	Одноразова доза	Максимальна добова доза
10-15 кг (діти від 1 до 3 років)	2,5 мл (відповідає 100 мг ібупрофену)	7,5 мл (відповідає 300 мг ібупрофену)

16-19 кг (діти від 4 до 6 років)	4 мл (відповідає 160 мг ібупрофену)	12 мл (відповідає 480 мг ібупрофену)
20-29 кг (діти від 7 до 9 років)	5 мл (відповідає 200 мг ібупрофену)	15 мл (відповідає 600 мг ібупрофену)
30-39 кг (діти від 10 до 12 років)	7,5 мл (відповідає 300 мг ібупрофену)	22,5 мл (відповідає 900 мг ібупрофену)
Більше 40 кг (діти віком від 12 років і дорослі)	5-10 мл (відповідає 200-400 мг ібупрофену)	30 мл (відповідає 1200 мг ібупрофену)

Для точного дозування до упаковки додається шприц-дозатор.

Без консультації з лікарем сусpenзію не можна застосовувати більше 3 днів.

Якщо симптоми зберігаються або посилюються чи проявляються нові, пацієтові слід звернутися до лікаря.

Діти. У даній лікарській формі препарат призначений для застосування дітям віком від 1 року (з масою тіла від 10 кг).

Не застосовують для лікування гарячки після імунізації.

Інструкція для застосування дозатора у формі шприца.

1. Відкрутити ковпачок у флаконі (натиснути донизу, провернути проти годинникової стрілки).
2. Сильно вдавити дозатор в отвір горловини флакона.
3. Вміст флакона енергійно збовтати.
4. Для того щоб наповнити дозатор, флакон необхідно перевернути догори дном, а потім обережно перемістити поршень дозатора донизу, влити вміст до бажаної відмітки на шкалі.
5. Перевернути флакон у початкове положення та вийняти з нього дозатор, обережно його відкручуючи.
6. Наконечник дозатора розмістити у ротовій порожнині дитини, а потім, повільно натискаючи на поршень, влити вміст дозатора.
7. Після застосування флакон слід закрити, закрутити кришку, а дозатор промити водою та висушити.

Передозування.

Застосування препарату дітям в дозі понад 400 мг/кг може спричинити появу симптомів інтоксикації. У дорослих ефект дози менш виражений. Період напіввиведення при передозуванні становить 1,5-3 години.

Симптоми. У більшості пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях, застосування значної кількості НПЗЗ викликало лише нудоту, блювання, біль в епігастральній ділянці або дуже рідко – діарею. Можуть також виникати шум у вухах, головний біль, запаморочення та шлунково-кишкова кровотеча. При більш тяжкому отруєнні можуть виникати токсичні ураження центральної нервової системи, які проявляються у вигляді сонливості, ністагму, порушенні зору, інколи – збудженого стану та дезорієнтації або коми. Інколи у пацієнтів спостерігаються судоми. При тяжкому отруєнні може виникати гіперкаліємія та метаболічний ацидоз, гостра ниркова недостатність, пошкодження печінки, артеріальна гіпотензія, дихальна недостатність та ціаноз. У хворих на бронхіальну астму може спостерігатися загострення перебігу астми.

Лікування. Лікування повинно бути симптоматичним та підтримуючим, а також включати забезпечення прохідності дихальних шляхів та спостереження за показниками життєво важливих функцій до нормалізації стану. Рекомендовано пероральне застосування активованого вугілля або

промивання шлунка впродовж 1 години після застосування потенційно токсичної дози препарату. Якщо ібупрофен уже всмоктався в організм, можна вводити лужні речовини для пришвидшення виведення кислотного ібупрофену з сечею.

Побічні реакції.

Найчастіші побічні реакції є шлунково-кишковими за своєю природою і здебільшого залежать від дози. Побічні реакції найрідше спостерігаються, коли максимальна добова доза становить 1200 мг.

Побічні реакції, що зустрічаються при застосуванні ібупрофену, як і інших НПЗЗ, класифіковані за системами органів та частотою їх прояву: дуже часто: $\geq 1/10$; часто: $\geq 1/100 - < 1/10$; нечасто: $\geq 1/1000 - < 1/100$; рідко: $\geq 1/10000 - < 1/1000$; дуже рідко: $< 1/10000$ та невідомо (не підлягає оцінці з огляду на обмеженість наявних даних).

З боку серцевої системи.

Невідомо – серцева недостатність, набряк; дуже рідко – тахікардія.

З боку травного тракту.

Нечасто – біль у животі, диспепсія та нудота; рідко – діарея, метеоризм, запор і блювання; дуже рідко – виразкова хвороба, перфорації або шлунково-кишкові кровотечі, мелена, криваве блювання, іноді летальні (особливо у пацієнтів літнього віку), виразковий стоматит, езофагіт, гастрит, панкреатит, дуоденіт; невідомо – загострення коліту і хвороби Крона.

З боку нервової системи.

Нечасто – головний біль; рідко – запаморочення, безсоння, відчуття втоми, збудливість, дратівливість; дуже рідко – асептичний менінгіт, окремі симптоми якого (ригідність потиличних м'язів, головний біль, нудота, блювання, пропасниця або дезорієнтація) можуть виникати у пацієнтів з існуючими аутоімунними захворюваннями, такими як системний червоний вовчак, змішане захворювання сполучної тканини; невідомо – парестезії, сонливість.

З боку нирок та сечовидільної системи.

Дуже рідко – гостре порушення функції нирок, сосочковий некроз, особливо при тривалому застосуванні, пов'язані з підвищеннем рівня сечовини в плазмі крові; набряк, зменшення екскреції сечовини, підвищення концентрації натрію у плазмі крові (ретенція натрію), гломерулонефрит, олігурія, цистит, гематурія, підвищення рівня сечовини у плазмі крові; невідомо – ниркова недостатність, нефротоксичність, включаючи інтерстиціальний нефрит та нефротичний синдром.

З боку печінки.

Дуже рідко – порушення функції печінки; невідомо – при тривалому лікуванні можуть виникати гепатит та жовтяниця.

З боку судинної системи.

Невідомо – артеріальна гіпертензія, артеріальний тромбоз (інфаркт міокарда чи інсульт).

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Рідко – різні висипання на шкірі; дуже рідко – тяжкі форми шкірних реакцій, таких як синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема і токсичний епідермальний некроліз; невідомо – фоточутливість.

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Дуже рідко – анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз, які можуть виникати при тривалому лікуванні, першими ознаками яких є пропасниця, біль у горлі, поверхневі виразки в ротовій порожнині, грипоподібні симптоми, тяжка форма виснаження, нез'ясована кровотеча та синци.

З боку психіки.

Невідомо – тільки при тривалому застосуванні: депресія, галюцинації, спутаність свідомості, психотичні реакції.

З боку органів зору.

Невідомо – при тривалому лікуванні можуть виникати порушення зору, неврит зорового нерва, нечіткий зір або двоїння, скотома, сухість та подразнення очей, набряк кон'юнктиви та повік алергічного генезу.

З боку органів слуху.

Невідомо – при тривалому лікуванні можливі дзвін у вухах та запаморочення.

З боку імунної системи.

Рідко – реакції гіперчутливості, що включають крапив'янку та свербіж; дуже рідко – тяжкі реакції гіперчутливості, симптоми яких можуть включати набряк обличчя, язика та гортані, задишку, тахікардію, артеріальну гіпотензію, анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, або тяжкий шок; невідомо – реактивність дихальних шляхів, включаючи бронхіальну астму, загострення астми, бронхоспазм.

Загальні порушення.

Нездужання і втома, підвищene потовиділення.

Лабораторні дослідження.

Дуже рідко – зниження рівня гемоглобіну.

Термін придатності.

2 роки.

Термін придатності після відкриття флакона – 6 місяців.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності.

Упаковка.

40 мл або 100 мл суспензії у ПЕТ флаконі з поліетиленовим адаптером, закритий кришкою, що загвинчується з гарантійним кільцем та механізмом типу «із захистом відкриття дітьми “child proof”».

1 флакон зі шприцом-дозатором у картонній коробці.

Категорія відпуску.

Без рецепта.

Виробник.

МЕДАНА ФАРМА Акціонерне Товариство/

Medana Pharma Spolka Akcyjna

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

вул. Польської Організації Військової 57, 98-200 Сірадз, Польща

57, Polskiej Organizacji Wojskowej Str., 98-200, Sieradz, Poland.

Дата останнього перегляду.

19.12.2014