

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Arava 20 mg Filmtabletten Leflunomid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Arava und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Arava beachten?
3. Wie ist Arava einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Arava aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Arava und wofür wird es angewendet?

Arava gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Antirheumatika genannt werden. Es enthält den Wirkstoff Leflunomid.

Arava wird angewendet, um Erwachsene mit aktiver rheumatoider Arthritis oder mit aktiver Psoriasis-Arthritis zu behandeln.

Zu den Symptomen der rheumatoiden Arthritis zählen Entzündungen der Gelenke, Schwellungen, Bewegungsstörungen und Schmerzen. Weitere Krankheitserscheinungen betreffen den ganzen Körper; hierzu zählen Appetitlosigkeit, Fieber, Kraftlosigkeit und Anämie (Mangel an roten Blutkörperchen).

Zu den Symptomen der aktiven Psoriasis-Arthritis zählen Entzündungen der Gelenke, Schwellungen, Bewegungsstörungen, Schmerzen und rote, schuppige Hautflecken (Hautläsionen).

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Arava beachten?

Arava darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie jemals **allergisch** gegen Leflunomid (insbesondere mit einer schweren Hautreaktion, häufig begleitet von Fieber, Gelenkschmerzen, rötlichen Verfärbungen der Haut oder Blasen [z. B. Stevens-Johnson-Syndrom]) oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels reagiert haben, oder wenn Sie allergisch gegen Teriflunomid (angewendet zur Behandlung der Multiplen Sklerose) sind,
- wenn Sie irgendwelche **Leberbeschwerden** haben,
- wenn Sie ein mittleres bis schweres **Nierenleiden** haben,
- wenn Sie eine stark erniedrigte **Eiweißmenge im Blut** (Hypoproteinämie) haben,
- wenn Sie irgendwelche Probleme haben, die Ihr **Immunsystem** beeinflussen (z. B. Aids),
- wenn Sie irgendwelche Probleme haben, die die Funktion Ihres **Knochenmarks** betreffen, oder wenn die Zahl der roten oder weißen Blutkörperchen in Ihrem Blut oder die Anzahl der Blutplättchen reduziert ist,

- wenn Sie an einer **schweren Infektion** leiden,
- wenn Sie **schwanger** sind, vermuten, schwanger zu sein, oder stillen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Arava einnehmen,

- wenn Sie in der Vergangenheit einmal an einer **Lungenentzündung** (interstitielle Lungenerkrankung) gelitten haben.
- wenn Sie in der Vergangenheit einmal eine **Tuberkulose** hatten oder wenn Sie in engen Kontakt mit jemandem, der Tuberkulose hat oder hatte, gekommen sind. Ihr Arzt kann Tests durchführen, um herauszufinden, ob Sie Tuberkulose haben.
- wenn Sie **männlich** sind und ein Kind zeugen möchten. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass Arava in die Samenflüssigkeit übergeht, soll während der Behandlung mit Arava ein zuverlässiger Empfängnischutz angewendet werden. Männer, die ein Kind zeugen möchten, sollten mit ihrem Arzt sprechen, der ihnen empfehlen kann, die Einnahme von Arava zu beenden und bestimmte Arzneimittel einzunehmen, um Arava schnell und ausreichend aus dem Körper auszuscheiden. Sie sollten dann Ihr Blut untersuchen lassen, um sicherzugehen, dass Arava ausreichend aus dem Körper ausgeschieden wurde. Danach sollten Sie eine Wartezeit von mindestens 3 weiteren Monaten einhalten, bevor Sie versuchen, ein Kind zu zeugen.
- wenn bei Ihnen ein bestimmter Bluttest (Kalziumspiegel) geplant ist. Es können falsch niedrige Kalziumspiegel festgestellt werden.

Arava kann gelegentlich zu Problemen mit Ihrem Blut, Ihrer Leber, Lunge oder den Nerven in Ihren Armen und Beinen führen. Es kann auch einige schwere allergische Reaktionen (einschließlich Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS]) hervorrufen oder die Gefahr einer schweren Infektion erhöhen. Für weitere Informationen hierzu lesen Sie bitte Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“.

DRESS äußert sich zunächst mit grippeähnlichen Symptomen und Hautausschlag im Gesicht, dann mit einem sich ausbreitenden Hautausschlag und erhöhter Temperatur, erhöhten Leberenzymwerten in Blutuntersuchungen, Zunahme einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen (Eosinophilie) und vergrößerten Lymphknoten.

Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung mit Arava regelmäßig **Blutuntersuchungen** vornehmen, um die Blutkörperchen und die Leber zu überprüfen. Ihr Arzt wird auch regelmäßig Ihren Blutdruck messen, da die Einnahme von Arava zu einer Blutdruckerhöhung führen kann.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie an ungeklärtem chronischem Durchfall leiden. Ihr Arzt führt eventuell zusätzliche Untersuchungen für eine Differenzialdiagnose durch.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn sich bei Ihnen während der Behandlung mit Arava ein Hautgeschwür bildet (siehe auch Abschnitt 4.).

Kinder und Jugendliche

Die Einnahme von Arava wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Einnahme von Arava zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dies schließt auch Arzneimittel ein, die ohne ärztliche Verschreibung erhältlich sind.

Dies ist besonders wichtig, wenn Sie folgende Arzneimittel anwenden:

- andere Arzneimittel zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, wie Malariamittel (z. B. Chloroquin und Hydroxychloroquin), Gold (intramuskulär oder zum Einnehmen), D-Penicillamin, Azathioprin und andere Immunsuppressiva (z. B. Methotrexat), da diese Kombinationen nicht empfehlenswert sind,

- Warfarin und andere Arzneimittel zur Blutverdünnung, da eine Überwachung notwendig ist, um das Risiko von Nebenwirkungen dieses Arzneimittels zu verringern,
- Teriflunomid zur Behandlung von Multipler Sklerose,
- Repaglinid, Pioglitazon, Nateglinid oder Rosiglitazon zur Behandlung von Diabetes,
- Daunorubicin, Doxorubicin, Paclitaxel oder Topotecan zur Behandlung von Krebs,
- Duloxetin zur Behandlung von Depression, Harninkontinenz oder Nierenerkrankungen bei Diabetikern,
- Alosetron zur Behandlung von schwerem Durchfall,
- Theophyllin zur Behandlung von Asthma,
- Tizanidin, ein Arzneimittel zur Muskelentspannung,
- orale Verhütungsmittel (die Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthalten),
- Cefaclor, Benzylpenicillin (Penicillin G), Ciprofloxacin zur Behandlung von Infektionen,
- Indometacin, Ketoprofen zur Behandlung von Schmerzen oder Entzündungen,
- Furosemid zur Behandlung von Herzerkrankungen (Diuretikum, [„Wassertablette“]),
- Zidovudin zur Behandlung von HIV-Infektion,
- Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin zur Behandlung von Hypercholesterinämie (hoher Cholesterinspiegel),
- Sulfasalazin zur Behandlung von entzündlicher Darmerkrankung oder rheumatoider Arthritis,
- ein Arzneimittel mit dem Namen Colestyramin (zur Senkung erhöhter Cholesterinwerte) oder Aktivkohle, da diese Arzneimittel die Aufnahme von Arava in den Körper herabsetzen können.

Wenn Sie bereits ein nicht steroidales **Antiphlogistikum** (NSAR) und/oder **Kortikosteroide** anwenden, so dürfen Sie damit auch während der Behandlung mit Arava fortfahren.

Impfungen

Müssen Sie geimpft werden, so holen Sie ärztlichen Rat ein. Bestimmte Impfungen sollten während der Behandlung mit Arava und einen bestimmten Zeitraum über das Behandlungsende hinaus nicht erfolgen.

Einnahme von Arava zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

Arava kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.

Es wird empfohlen, während einer Behandlung mit Arava keinen Alkohol zu trinken. Der Konsum von Alkohol während der Behandlung mit Arava kann die Wahrscheinlichkeit für eine Leberschädigung erhöhen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Nehmen Sie Arava **nicht ein**, wenn Sie **schwanger** sind oder vermuten, schwanger zu sein. Wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden, während Sie Arava einnehmen, ist das Risiko, ein Baby mit schwerwiegenden Fehlbildungen zu bekommen, erhöht. Frauen in gebärfähigem Alter dürfen Arava nicht einnehmen, ohne zuverlässigen Empfängnischutz zu praktizieren.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie planen, nach Absetzen von Arava schwanger zu werden. Es muss sichergestellt sein, dass Arava vollständig aus Ihrem Körper ausgeschieden ist, bevor Sie versuchen, schwanger zu werden. Dies kann bis zu 2 Jahre dauern. Die Zeit kann durch Einnahme bestimmter Arzneimittel, die die Ausscheidung von Arava aus Ihrem Körper beschleunigen, auf wenige Wochen verkürzt werden.

In jedem Fall sollte durch eine Blutuntersuchung bestätigt werden, dass Arava ausreichend aus Ihrem Körper ausgeschieden ist, und anschließend sollten Sie mindestens einen weiteren Monat warten, bevor Sie schwanger werden.

Für weitere Informationen zum Labortest setzen Sie sich bitte mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Wenn Sie während der Behandlung mit Arava oder in den 2 Jahren nach Beendigung der Behandlung vermuten, schwanger zu sein, müssen Sie sich **sofort** mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen, um einen Schwangerschaftstest durchführen zu lassen. Falls der Test bestätigt, dass Sie schwanger sind, könnte Ihr Arzt eine Behandlung mit bestimmten Arzneimitteln vorschlagen, um Arava schnell und

ausreichend aus Ihrem Körper auszuschcheiden. Dies kann das Risiko für Ihr Kind verringern.

Nehmen Sie Arava **nicht ein**, wenn Sie **stillen**, da Leflunomid in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Arava kann bei Ihnen Schwindel hervorrufen, der Ihre Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit herabsetzen kann. Wenn Sie hiervon betroffen sind, setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs oder bedienen Sie keine Maschinen.

Arava enthält Lactose

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Arava einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Anfangsdosis von Arava beträgt 100 mg Leflunomid einmal täglich an den ersten drei Tagen. Danach beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis:

- bei rheumatoider Arthritis: 10 oder 20 mg Arava einmal täglich, abhängig von der Schwere Ihrer Erkrankung,
- bei Psoriasis-Arthritis: 20 mg Arava einmal täglich.

Schlucken Sie die Tablette **unzerkaut** mit viel **Wasser**.

Es kann ca. 4 Wochen oder länger dauern, bis Sie eine Besserung Ihres Krankheitszustandes spüren. Bei manchen Patienten kann eine weitere Besserung noch nach 4 bis 6 Monaten Behandlung erfolgen. Normalerweise wird Arava über einen längeren Zeitraum eingenommen.

Wenn Sie eine größere Menge von Arava eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Arava eingenommen haben, als Sie sollten, so setzen Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung oder holen Sie ärztlichen Rat ein. Nehmen Sie möglichst Ihre Tabletten oder die Schachtel mit, um sie dem Arzt zu zeigen.

Wenn Sie die Einnahme von Arava vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis ausgelassen haben, nehmen Sie diese, sobald Sie es merken, es sei denn, es ist fast Zeit für die nächste Dosis. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Benachrichtigen Sie Ihren Arzt **sofort** und beenden Sie die Einnahme von Arava,

- wenn Sie **Schwäche** verspüren, sich benommen oder schwindlig fühlen oder **Atembeschwerden** haben, da dies Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion sein können,
- wenn Sie **Hautausschläge** oder **Geschwüre im Mund** bekommen, da diese schwere, manchmal lebensbedrohliche Reaktionen anzeigen können (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen [DRESS]), siehe Abschnitt 2.

Benachrichtigen Sie Ihren Arzt **sofort** bei:

- **blasser Haut, Müdigkeit** oder **Auftreten von blauen Flecken**, da dies eine Bluterkrankung anzeigen kann (ausgelöst durch ein Ungleichgewicht der verschiedenen Blutzellen, aus denen das Blut besteht),
- **Müdigkeit, Bauchschmerzen** oder **Gelbsucht** (gelbe Verfärbung der Augen oder der Haut), da dies einen ernsten Zustand wie Lebersversagen anzeigen kann, der tödlich sein kann,
- jeglichen Symptomen einer **Infektion** wie **Fieber, Halsschmerzen** oder **Husten**, da dieses Arzneimittel die Wahrscheinlichkeit für eine schwere Infektion, die lebensbedrohlich sein kann, erhöhen kann,
- **Husten** oder **Atembeschwerden**, da es sich hierbei um Anzeichen für Probleme mit der Lunge handeln könnte (interstitielle Lungenerkrankung oder pulmonale Hypertonie),
- ungewohntem Kribbeln, Kraftlosigkeit oder Schmerzen in Ihren Händen oder Füßen, da dies auf Probleme mit Ihren Nerven (periphere Neuropathie) hindeuten kann.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- eine geringe Senkung der Zahl der weißen Blutzellen (Leukopenie),
- leichte allergische Reaktionen,
- Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust (im Allgemeinen unbedeutend),
- Müdigkeit (Asthenie),
- Kopfschmerzen, Schwindel,
- ungewöhnliche Hautempfindungen wie Kribbeln (Parästhesie),
- eine leichte Erhöhung des Blutdrucks,
- Kolitis,
- Durchfall,
- Übelkeit, Erbrechen,
- Entzündung der Mundhöhle oder Mundgeschwüre,
- Bauchschmerzen,
- Leberwerterhöhungen,
- verstärkter Haarausfall,
- Ekzem, trockene Haut, Hautausschläge und Juckreiz,
- Sehnscheidenentzündung (Schmerzen, verursacht durch eine Entzündung der Membran, die die Sehnen umgibt, gewöhnlich an Händen oder Füßen),
- eine Erhöhung bestimmter Blutwerte (Kreatin-Phosphokinase),
- Schädigung der Nervenbahnen in den Armen oder Beinen (periphere Neuropathie).

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- eine Senkung der Zahl der roten Blutkörperchen (Blutarmut) und der Blutplättchen (Thrombozytopenie),
- eine Senkung des Kaliumspiegels im Blut,
- Angstgefühl,
- Geschmacksveränderungen,
- Urtikaria (Nesselsucht),
- Sehnenruptur,
- ein Anstieg der Blutfettwerte (Cholesterin und Triglyceride),
- eine Verminderung der Phosphatwerte im Blut.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- eine Vermehrung der Blutzellen, die Eosinophile genannt werden (Eosinophilie); eine geringe Verringerung der Zahl der weißen Blutzellen (Leukopenie); Verringerung aller Blutzellen (Panzytopenie),
- eine starke Erhöhung des Blutdrucks,
- Lungenentzündung (interstitielle Lungenerkrankung),
- Leberwerterhöhungen, woraus sich ernsthafte Störungen wie Hepatitis oder Gelbsucht entwickeln können,

- schwere Infektionen, Sepsis genannt, die möglicherweise tödlich sein können,
- eine Erhöhung bestimmter Blutwerte (Lactat-Dehydrogenase).

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- eine deutliche Abnahme bestimmter weißer Blutzellen (Agranulozytose),
- schwere und möglicherweise schwerwiegende allergische Reaktionen,
- Entzündung der Blutgefäße (Vaskulitis, einschließlich nekrotisierender Vaskulitis der Haut),
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis),
- ernsthafte Leberstörungen wie Leberversagen oder Nekrose (möglicherweise mit tödlichem Verlauf),
- schwerwiegende, unter Umständen lebensbedrohliche Reaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme).

Außerdem können andere Nebenwirkungen, wie z. B. Nierenversagen, ein Absinken der Harnsäurespiegel in Ihrem Blut, pulmonale Hypertonie, Unfruchtbarkeit bei Männern (die sich wieder zurückbildet, wenn die Einnahme dieses Arzneimittels beendet wird), kutaner Lupus erythematosus (gekennzeichnet durch Ausschlag und Rötung an Hautstellen, die dem Licht ausgesetzt sind), Psoriasis (neu auftretend oder verschlechtert), DRESS und Hautgeschwüre (runde, offene Wunden in der Haut, durch die das darunter liegende Gewebe sichtbar ist), mit nicht bekannter Häufigkeit auftreten.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 A-1200 Wien
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at>

5. Wie ist Arava aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Blisterpackung: In der Originalverpackung aufbewahren.
 Flasche: Die Flasche fest verschlossen halten.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Arava enthält

- Der Wirkstoff ist: Leflunomid. 1 Filmtablette enthält 20 mg Leflunomid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Maisstärke, Povidon (E 1201), Crospovidon (E 1202), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b) und Lactose-Monohydrat im Tablettenkern sowie Talkum (E 553b), Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Macrogol 8000 und Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172) im Filmüberzug.

Wie Arava aussieht und Inhalt der Packung

Arava 20 mg Filmtabletten sind gelblich bis ocker und dreieckig.
Aufdruck auf einer Seite: ZBO.

Die Tabletten sind erhältlich in Blisterpackungen oder Flaschen.
Es gibt Packungen mit 30, 50 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Deutschland

Hersteller

Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200 Compiègne
Frankreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im März 2022.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Telefon: +43 1 80 185-0