

RASILEZ[®] HCT

alisquireno + hidroclorotiazida

APRESENTAÇÕESRasilez[®] HCT 150/12,5 mg - embalagens contendo 28 comprimidos revestidos.Rasilez[®] HCT 150/25 mg - embalagem contendo 28 comprimidos revestidos.Rasilez[®] HCT 300/12,5 mg - embalagens contendo 28 comprimidos revestidos.Rasilez[®] HCT 300/25 mg - embalagem contendo 28 comprimidos revestidos.**VIA ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de:

Rasilez[®] HCT 150/12,5 mg contém 165,75 mg de hemifumarato de alisquireno (equivalente a 150 mg de alisquireno) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.Rasilez[®] HCT 150/25 mg contém 165,75 mg de hemifumarato de alisquireno (equivalente a 150 mg de alisquireno) e 25 mg de hidroclorotiazida.Rasilez[®] HCT 300/12,5 mg contém 331,50 mg de hemifumarato de alisquireno (equivalente a 300 mg de alisquireno) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.Rasilez[®] HCT 300/25 mg contém 331,50 mg de hemifumarato de alisquireno (equivalente a 300 mg de alisquireno) e 25 mg de hidroclorotiazida.Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, lactose monoidratada, amido, povidona, estearato de magnésio, dióxido de silício, talco, macrogol, hipromelose, dióxido de titânio, óxido férrico preto (Rasilez[®] HCT 300/12,5 mg), óxido férrico vermelho (Rasilez[®] HCT 150/25 mg, 300/12,5 mg e 300/25 mg) e óxido férrico amarelo (Rasilez[®] HCT 150/25 mg e 300/25 mg).**INFORMAÇÕES AO PACIENTE****1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

Rasilez[®] HCT é indicado para tratar a pressão alta (hipertensão arterial). A pressão arterial alta sobrecarrega o coração e as artérias. Se mantida sem tratamento, a hipertensão arterial pode prejudicar uma variedade de órgãos do corpo. Os órgãos do corpo que são especialmente vulneráveis ao dano causado pela hipertensão incluem o coração, cérebro, rim, vasos sanguíneos e olhos. A hipertensão não tratada pode resultar em acidente vascular cerebral (derrame), insuficiência cardíaca, ataque cardíaco, insuficiência renal ou dano à retina dos olhos. A pressão arterial alta aumenta o risco de ataques cardíacos. A redução da pressão arterial para níveis adequados diminui o risco de desenvolvimento desses problemas.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Seu medicamento chama-se Rasilez[®] HCT e está disponível em comprimidos revestidos. Cada comprimido contém duas substâncias ativas: alisquireno (150 mg ou 300 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg). Ambas substâncias diminuem a pressão arterial.

O alisquireno pertence a uma nova classe de medicamentos chamada inibidores de renina, que auxilia na redução da pressão arterial alta. Os inibidores de renina reduzem a quantidade de angiotensina II que o corpo produz. A angiotensina II causa a redução do calibre dos vasos sanguíneos, aumentando assim a pressão arterial. A redução da quantidade de angiotensina II permite que os vasos sanguíneos relaxem, reduzindo a pressão arterial.

A hidroclorotiazida pertence a um grupo de medicamentos chamados diuréticos tiazídicos. A hidroclorotiazida causa o aumento da produção de urina, o que também reduz a pressão arterial.

A pressão arterial alta aumenta a carga de trabalho do coração e das artérias. A permanência da pressão arterial em níveis elevados por um longo período pode danificar os vasos sanguíneos do cérebro, coração e rins, podendo resultar em acidente vascular cerebral (derrame), insuficiência cardíaca, ataque cardíaco e insuficiência renal. A redução da pressão arterial a níveis normais diminui o risco de desenvolvimento desses problemas.

Se você tem alguma dúvida sobre como Rasilez[®] HCT funciona ou por que este medicamento foi prescrito para você, pergunte ao seu médico.

Após administração oral dos comprimidos de Rasilez[®] HCT, os tempos medianos dos picos de concentração plasmática são dentro de 1 hora para alisquireno e 2,5 horas para hidroclorotiazida.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não tome Rasilez[®] HCT:

- Se você é alérgico (hipersensível) ao alisquireno ou hidroclorotiazida ou sulfonamidas ou a qualquer outro excipiente de Rasilez[®] HCT listado no início desta bula;
- Se você tem incapacidade de produção de urina (anúria);
- Se você está grávida ou planejando engravidar;
- Se você tem diabetes tipo 2 (também chamada de diabetes mellitus não dependente de insulina) e se você está tomando um tipo especial de medicação chamada bloqueador dos receptores de angiotensina (BRA) ou inibidor das enzimas conversoras de angiotensina (IECA) ao mesmo tempo;
- Se o paciente é menor de dois anos de idade.

Se algum desses casos se aplicar a você, consulte o seu médico antes de tomar Rasilez[®] HCT.

Se você acha que pode ser alérgico, informe-se com seu médico.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Siga todas as instruções do seu médico cuidadosamente. Elas podem diferir das informações gerais contidas nesta bula. Seu médico poderá solicitar um exame de sangue antes e, em intervalos regulares, durante seu tratamento para verificar os valores de potássio, magnésio, cálcio, sódio, açúcar, colesterol, ácido úrico e as quantidades de células brancas e vermelhas, assim como de plaquetas. Seu médico pode também monitorar sua função renal.

Tome cuidado especial com Rasilez[®] HCT:

- Se você estiver tomando um diurético (um medicamento utilizado para aumentar a quantidade de urina produzida) ou medicamentos usados para o controle da pressão arterial que agem no sistema renina-angiotensina-aldosterona, como BRAs ou IECAs;
- Se você estiver tomando ciclosporina (um medicamento usado após transplantes para prevenir rejeição de órgãos ou para outras condições, por ex.: artrite reumatoide ou dermatite atópica) ou itraconazol (medicamento usado para tratar infecções fúngicas);
- Se você estiver com febre, erupção facial e dor nas juntas, os quais podem indicar sinais de lúpus eritematoso (ou um histórico desta doença);
- Se você tiver diabetes (alto teor de açúcar no seu sangue);
- Se você tem diagnóstico de alto nível de colesterol ou triglicérides no seu sangue;
- Se você tem diagnóstico de nível baixo de potássio (com ou sem sintomas tais como fraqueza muscular, espasmos musculares, ritmo anormal do coração) ou magnésio no seu sangue;
- Se seu médico diagnosticou que você tem nível baixo de sódio no seu sangue (com ou sem sintomas tais como cansaço, confusão, espasmos musculares, convulsões);
- Se você tem diagnóstico de nível alto de cálcio no seu sangue (com ou sem sintomas tais como náuseas, vômitos, constipação, dor de estômago, urinação frequente, sede, fraqueza muscular e espasmos);
- Se seu médico diagnosticou que você tem nível alto de ácido úrico no sangue;
- Se você sofre de uma insuficiência renal com sintomas como redução da eliminação de urina (ou outras condições que possam impactar na função renal) ou estreitamento ou bloqueio das artérias que fornecem sangue ao seu rim. Isso é especialmente importante se você está tomando outros medicamentos que afetem o sistema renina-angiotensina-aldosterona (vide “Quando não devo usar este medicamento - Não tome Rasilez[®] HCT”) ou certos tipos de analgésicos chamados anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Seu médico poderá verificar seus níveis sanguíneos de eletrólitos (principalmente potássio) e também sua função renal;
- Se você tiver distúrbio do fígado;
- Se você tiver alergia ou asma;
- Se você sentir uma diminuição na visão ou dor no olho. Estes podem ser sintomas de um aumento da pressão no seu olho que pode acontecer dentro de horas até semanas após tomar Rasilez[®] HCT. Isto pode levar a uma diminuição permanente da visão, se não tratado.

Se algum desses casos se aplicar a você, **informe ao seu médico antes de tomar Rasilez[®] HCT.**

Se você sentir fraqueza e/ou tontura no início do tratamento com Rasilez[®] HCT, consulte o seu médico. Se você sentir algum desses sintomas, **informe ao seu médico imediatamente.** Se você tiver dificuldade para respirar ou engolir, aperto no peito, urticária, erupção cutânea, inchaço, coceira, tontura, vômitos, dor abdominal (sinais de uma reação alérgica grave) ou inchaço, sobretudo da face e garganta (sinais de angioedema), **pare de tomar Rasilez[®] HCT e contate o seu médico imediatamente.**

Idosos (acima de 65 anos)

Você pode tomar Rasilez[®] HCT se você tiver 65 anos de idade ou mais.

Crianças e adolescentes (menores de 18 anos)

Rasilez[®] HCT deve ser somente utilizado em adultos. É contraindicado em pacientes com menos de 2 anos de idade e não deve ser utilizado em pacientes de 2 anos e menos de 6 anos de idade. Rasilez[®] HCT não é recomendado para uso em pacientes de 6 anos a menos de 18 anos de idade.

Mulheres em idade fértil, gravidez e amamentação

Você não deve tomar Rasilez[®] HCT se estiver grávida ou estiver planejando engravidar. É importante verificar com seu médico, imediatamente, se você acha que está grávida ou se planeja engravidar.

Ele discutirá com você o risco potencial de tomar Rasilez[®] HCT durante a gravidez.

Não há dados adequados sobre o uso de alisquireno em mulheres grávidas. No entanto, outras substâncias que agem diretamente no sistema renina-angiotensina-aldosterona têm sido associadas com má-formação fetal grave e óbito neonatal. Assim como para qualquer outro medicamento que age diretamente no sistema renina-angiotensina-aldosterona, o alisquireno não deve ser usado durante a gravidez ou em mulheres que planejam engravidar.

É também aconselhável não tomar Rasilez[®] HCT durante a amamentação. Se você estiver amamentando, informe ao seu médico.

Converse com seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Assim como muitos outros medicamentos usados para tratar pressão arterial alta, Rasilez[®] HCT pode causar tontura e afetar a concentração em alguns pacientes. Portanto, antes de dirigir veículo, operar máquinas, ou fazer outra atividade que requeira concentração, certifique-se de que não esteja sentindo nenhum desses sintomas quando estiver tomando Rasilez[®] HCT.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica Informe imediatamente ao seu médico em caso de suspeita de gravidez.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

Este medicamento pode causar doping.

Tomando outros medicamentos

Informe ao seu médico ou farmacêutico se você está tomando ou tomou recentemente algum outro medicamento, incluindo aqueles adquiridos sem prescrição médica. Isso inclui em particular:

- medicamentos que pertencem às classes conhecidas como BRAs ou IECAs, que ajudam no controle da pressão arterial alta;
- alguns medicamentos usados para tratar infecções, tais como cetoconazol, anfotericina, penicilina G;
- medicamentos utilizados em ulceração e inflamação esofágica (carbenoxolona);
- medicamentos utilizados para redução da pressão arterial;
- medicamentos poupadores de potássio, suplementos potássicos ou substitutos do sal contendo potássio;
- lítio, antidepressivos, antipsicóticos, medicamentos usados para tratar algumas condições mentais;
- anti-epiléticos tais como carbamazepina (medicamento usado para tratar convulsões);
- medicamentos utilizados para aliviar a dor ou inflamação, especialmente agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), incluindo inibidores seletivos da COX-2. Seu médico também poderá verificar sua função renal;
- medicamentos como cortisona, esteroides;
- digoxina ou outros glicosídeos digitálicos (medicamentos para o coração);
- relaxantes musculares (medicamentos usados durante operações);
- alopurinol (tratamento antigota);
- amantadina (medicamento usado para o tratamento da doença de Parkinson, também usado para tratar certas doenças virais);
- certos medicamentos para o câncer;
- agentes anticolinérgicos (medicamentos usados para tratar uma variedade de distúrbios tais como cólicas gastrointestinais, espasmo da bexiga urinária, asma, debilidade de movimento, espasmo muscular, doença de Parkinson e como um auxiliar da anestesia);
- diazóxido (usado para tratar pressão arterial elevada);
- ciclosporina (um medicamento usado em transplantes na prevenção da rejeição de órgãos ou em outras condições, por ex.: artrite reumatoide ou dermatite atópica);

- itraconazol (um medicamento usado para tratar infecções fúngicas);
- insulina ou medicamentos antidiabéticos tomados por via oral;
- colestiramina e colestipol, resinas usadas principalmente para tratar níveis altos de lipídios no sangue;
- vitamina D e sais de cálcio;
- atorvastatina (um medicamento utilizado para tratar colesterol alto);
- verapamil (um medicamento utilizado para tratar pressão arterial alta ou doenças do coração);
- outros medicamentos usados para tratar a pressão arterial alta;
- barbitúricos, narcóticos (medicamentos com propriedades de induzir o sono) e álcool;
- aminas pressoras, tais como noradrenalina (substâncias que aumentam a pressão arterial).

Tomando Rasilez[®] HCT com alimento e bebida

Não há interação com alimento e bebida, você pode tomar Rasilez[®] HCT com ou sem alimento.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Você deve guardar este medicamento em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Rasilez[®] HCT 150/12,5 mg – comprimido revestido branco, biconvexo, ovaloide, impresso com “LCI” em uma face e “NVR” em outra.

Rasilez[®] HCT 150/25 mg – comprimido revestido amarelo pálido, biconvexo, ovaloide, impresso com “CLL” em uma face e “NVR” em outra.

Rasilez[®] HCT 300/12,5 mg – comprimido revestido lilás, biconvexo, ovaloide, impresso com “CVI” em uma face e “NVR” em outra.

Rasilez[®] HCT 300/25 mg – comprimido revestido amarelo claro, biconvexo, ovaloide, impresso com “CVV” em uma face e “NVR” em outra.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Pacientes com pressão arterial alta frequentemente não percebem os sinais desse problema. Muitos pacientes se sentem normais. É muito importante que você tome esse medicamento exatamente como seu médico lhe recomendou e mantenha suas consultas com o médico, mesmo se você estiver se sentindo bem.

Siga cuidadosamente as instruções do seu médico. Não exceda a dose recomendada.

Rasilez[®] HCT deve ser administrado somente por via oral.

Como tomar Rasilez[®] HCT

Você pode tomar o Rasilez[®] HCT com ou sem alimento. Engula o comprimido com um pouco de água.

Quanto tomar de Rasilez[®] HCT

O seu médico lhe dirá exatamente quanto você deve tomar de Rasilez[®] HCT.

A dose usual é de 1 comprimido de Rasilez[®] HCT 150/12,5 mg ou 150/25 mg ou 300/12,5 mg ou 300/25 mg, uma vez ao dia.

Não altere a dose ou interrompa o tratamento sem conversar com o seu médico.

Dependendo de como você responder ao tratamento, seu médico poderá sugerir o aumento ou redução da dose.

Quando tomar Rasilez[®] HCT

Tomar Rasilez[®] HCT sempre no mesmo horário todos os dias, irá ajudá-lo a lembrar quando tomar seu medicamento.

Por quanto tempo devo tomar Rasilez[®] HCT

Continue tomando Rasilez[®] HCT enquanto seu médico lhe indicar.

Se você tem dúvidas sobre quanto tempo deve tomar o Rasilez[®] HCT, informe-se com seu médico ou um farmacêutico.

Se você parar de tomar Rasilez[®] HCT

Interromper o tratamento com Rasilez[®] HCT pode causar a piora da sua doença. Não pare de tomar seu medicamento, a não ser que seu médico tenha solicitado.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

É recomendável que você tome seu medicamento todos os dias no mesmo horário, preferivelmente pela manhã. No entanto, se você esquecer de tomar uma dose deste medicamento, tome-a assim que possível. Se estiver quase na hora da sua próxima dose (por ex.: dentro de 2 ou 3 horas), não tome a que foi esquecida e tome a próxima no horário habitual. Caso contrário, tome a dose assim que se lembrar e a partir do próximo comprimido, continue tomando no horário que você estava habituado a tomar. Não tome uma dose dobrada para compensar a dose perdida.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**Possíveis reações adversas**

Como ocorre com todos os medicamentos, os pacientes tomando Rasilez[®] HCT podem apresentar algumas reações adversas, embora nem todas as pessoas as apresentem.

A frequência das reações adversas listadas abaixo é definida utilizando a seguinte convenção:

Comum: estas reações adversas podem afetar entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento.

Incomum: estas reações adversas podem afetar entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento.

Rara: estas reações adversas podem afetar entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento.

Muito rara: estas reações adversas podem afetar menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento.

Reações adversas com Rasilez[®] HCT

Assim como qualquer medicamento, Rasilez[®] HCT pode causar reações adversas, embora nem todas as apresentem.

Comum:

- diarreia.

Se algum destes eventos **afetar você gravemente, informe ao seu médico.**

Reações adversas com alisquireno ou hidroclorotiazida isolados que podem ser graves**alisquireno (frequência desconhecida):**

- Reações alérgicas (hipersensibilidade) com sintomas como erupção na pele, coceira, urticária, dificuldade para respirar ou engolir, tontura, vômito, dor abdominal (isso pode ser sinal de uma reação alérgica grave, chamada de reação anafilática);
- Se você desenvolver uma reação alérgica envolvendo inchaço da face, lábios, garganta e/ou língua que cause dificuldades para respirar ou engolir (angioedema), pare de tomar Rasilez[®] HCT e contate o seu médico imediatamente;
- Erupção cutânea, pele avermelhada, formação de bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (necrólise epidérmica tóxica ou síndrome de Stevens-Johnson);
- Distúrbio renal com sintomas tais como redução severa da eliminação de urina ou redução da eliminação de urina (insuficiência renal). Estes podem ser sintomas de insuficiência renal ou falência renal;
- Náuseas, perda do apetite, urina escurecida ou amarelamento da pele e dos olhos (sinais de distúrbios hepáticos).

Se você tiver qualquer um destes eventos, **informe ao seu médico imediatamente.**

hidroclorotiazida (Rara ou muito rara):

- Amarelamento dos olhos ou pele (icterícia);
- Batimento cardíaco irregular (arritmia);
- Sangramento espontâneo e/ou hematomas, algumas vezes sob a pele, o que significa baixo nível de plaquetas no sangue (trombocitopenia);
- Erupção cutânea, manchas roxas-avermelhadas, febre, coceira (sintomas de inflamação dos vasos sanguíneos, também chamado de vasculite);
- Erupção cutânea, pele avermelhada, bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme);
- Erupção facial, dor nas juntas, distúrbios musculares, febre (lúpus eritematoso);

- Dor intensa na parte superior do abdômen (pancreatite);
- Febre, dor na garganta ou úlceras na boca devido a infecções (leucopenia);
- Febre, dor na garganta, infecções mais frequentes (agranulocitose);
- Fraqueza, hematomas e infecções frequentes (pancitopenia, anemia aplástica);
- Pele pálida, cansaço, falta de ar, urina escura (anemia hemolítica);
- Erupção cutânea, coceira, urticária, dificuldade de respirar ou engolir, tontura (reação de hipersensibilidade);
- Dificuldade de respirar com febre, tosse, respiração ofegante, falta de ar (angústia respiratória incluindo pneumonite e edema pulmonar);
- Diminuição grave da produção de urina (possíveis sinais de distúrbios renais ou insuficiência renal);
- Diminuição da visão ou dor nos olhos devido à pressão alta (possíveis sinais de glaucoma agudo de ângulo fechado).

Se você sentir algum desses sintomas, **informe ao seu médico imediatamente.**

Outras possíveis reações adversas com alisquireno ou hidroclorotiazida isolados

alisquireno

Comum:

- Níveis elevados de potássio no sangue (hiperpotassemia).

Incomum:

- Erupção cutânea.

Outros efeitos colaterais com frequência desconhecida:

- Coceira;
- Vermelhidão da pele;
- Tontura;
- Edema com inchaço das mãos, tornozelos ou pés;
- Pressão sanguínea baixa;
- Náusea;
- Vômito;
- Resultados de exame da função hepática anormais;
- Resultados de exame da função renal anormais;
- Resultados de exame de sangue anormais;
- Baixo nível de células no sangue;
- Baixo nível de sódio no sangue.

Se algum desses sintomas **afetar você gravemente, informe ao seu médico.**

hidroclorotiazida

Comum:

- Erupção com coceira e outras formas de erupção;
- Diminuição do apetite;
- Náusea e vômito;
- Fraqueza e/ou tontura (que podem ser agravadas pelo uso de álcool, anestésicos ou sedativos);
- Incapacidade de obter ou manter uma ereção.

Rara:

- Tontura;
- Aumento da sensibilidade ao sol;
- Desconforto abdominal;
- Constipação;
- Dor de cabeça;
- Distúrbio do sono;
- Depressão;
- Formigamento ou dormência;
- Distúrbio visual.

Se algum desses sintomas **afetar você gravemente, informe ao seu médico.**

Outras reações adversas com frequência desconhecida:

- Fraqueza (astenia);
- Febre;
- Dor muscular.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Se você sentir fraqueza e/ou tontura informe ao seu médico assim que possível.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.1062

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por: Novartis Pharma Produktions GmbH - Wehr – Alemanha
e/ou Novartis Farma S.p.A. - Torre Annunziata (NA) – Itália

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/02/2016.



BPL 05.01.16
2015-PSB/GLC-0786-s
VP4