

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

ЛОПРИЛ БОСНАЛЕК® Н 10/Н 20, таблетки (lisinopril, hydrochlorothiazide)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Гіпертонія, або високий кров'яний тиск, вражає щонайменше 1 мільярд людей у всьому світі, та призводить до майже 7,1 мільйона смертей на рік. У зв'язку зі збільшенням тривалості життя та поширеністю таких факторів, як ожиріння, недостатня фізична активність та нездорове харчування, це захворювання стає все більш поширеною проблемою. Захворювання, викликані високим кров'яним тиском, включають ішемічну хворобу серця, серцеву недостатність, інсульт та захворювання нирок. Гіпертонія підвищує ризик серцевої недостатності в два або три рази. Ймовірно, це становить близько 25% всіх випадків серцевої недостатності. Оскільки гіпертонія передуює серцевій недостатності у 90% випадків, більшість випадків серцевої недостатності у літніх людей може бути пов'язана з гіпертензією.

Поширеність у багатьох країнах, що розвиваються, особливо в міських суспільствах, вже така ж висока, як у розвинутих країнах. За оцінками, поширеність гіпертонічної хвороби в США становила 50 мільйонів осіб у 1990 році порівняно з 65 мільйонами осіб у 2000 році. Захворюваність зростає з віком у обох статей у людей незалежно від походження. Поширеність серед чоловіків вище, ніж у жінок до 60 років. Після цього віку частота у чоловіків і жінок стає рівною. Ризик виникнення протягом життя становить 90% для чоловіків і жінок, у яких був нормальний кров'яний тиск у 55-річному віці і які дожили до 80 років.

VI.2.2 Резюме результатів лікування

Лікування підвищеного артеріального тиску і ускладнень з боку серця має велике значення для запобігання захворюваності та смертності. Група лікарських засобів, яка називається «інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ)», такі як лізиноприл, та діуретики («сечогінні таблетки»), такі як гідрохлоротіазид, мають терапевтичну користь при лікуванні підвищеного артеріального тиску.

Існує належним чином підтверджений досвід окремого застосування лізиноприлу та гідрохлоротіазиду, а також застосування їх комбінації. Обидва компонента – і лізиноприл, і гідрохлоротіазид, розширюють кровоносні судини та допомагають зменшити кількість води, що повертається в кров нирками, тим самим знижуючи кров'яний тиск. Шляхом зниження кров'яного тиску вони підтримують роботу серця, зменшують кількість небажаних явищ з боку серця та кровоносної системи та запобігають таким ускладненням, як серцевий напад чи інсульт.

На підставі доступних даних клінічних досліджень та клінічного досвіду багатьох років, таблетки Лоприл Босналек® Н є ефективним та безпечним лікарським засобом:

- Низькодозова комбінація лізиноприл 10 мг плюс гідрохлоротіазид 12,5 або 25 мг була більш ефективна ніж плацебо або лікування кожним компонентом окремо для забезпечення контролю кров'яного тиску в 8-тижневому порівняльному дослідженні в паралельних групах, які включали 500 пацієнтів.

- Комбінації з фіксованим дозуванням верапаміл повільного вивільнення 180 мг плюс трандолаприл мг, атенолол 100 мг плюс хлорталідон 12,5 мг та лізиноприл 20 мг плюс гідрохлоротіазид 12,5 мг в дозуванні один раз на день були всі однаково ефективними та добре переносились в паралельних дослідженнях, які включали більше 200 пацієнтів з гіпертензією помірного та середнього ступеня.
- Лізиноприл плюс гідрохлоротіазид виявили таку ж антигіпертензивну ефективність та переносимість, як і фіксована комбінація далаприл плюс індапамід.
- Валсартан та лізиноприл, обидва були високоефективні в контролі кров'яного тиску у пацієнтів з гіпертензією від слабкого до серйозного ступеню.
- Комбінація амлодипін від 5 до 10 мг плюс валсартан 160 мг та лізиноприл від 10 до 20 мг плюс гідрохлоротіазид 12,5 мг добре переносились та були ефективними, в обох видах лікування було досягнуто цільових показників кров'яного тиску у більшості цих дорослих пацієнтів з гіпертензією 2 стадії.

VI.2.3 Невідомі дані щодо переваг лікування

Відсутні дані щодо безпеки застосування препарату у дітей, у пацієнтів з трансплантованою ниркою та під час годування груддю.

VI.2.4 Резюме проблем з безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк (тяжка алергічна реакція з набряком)	Підвищена чутливість до активних речовин - лізиноприлу та гідрохлоротіазиду, або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу, інших інгібіторів АПФ та похідних сульфонамідів (ліки що знищують мікробів) є протипоказанням для застосування таблеток Лоприл Босналек® Н. Дуже рідко повідомлялось про летальні випадки внаслідок ангіонабряку. Пацієнти з історією ангіонабряку, пов'язаного з лікуванням інгібіторами АПФ, можуть мати підвищений ризик ангіонабряку при прийомі інгібітору АПФ. У пацієнтів, які отримують тіазиди (сечогінні, такі як гідрохлоротіазид), реакції гіперчутливості можуть виникати з або без історії алергії або бронхіальної астми.	Пацієнтів, яким призначено Лоприл Босналек® Н, слід проінформувати про ознаки ангіонабряку (набряк рук, ніг, щиколоток, обличчя, губ, язика або горла) для того, щоб своєчасно звернутися за медичною допомогою. Це може трапитися у будь-який час лікування. В такому випадку прийом препарату слід негайно припинити та забезпечити необхідне лікування і нагляд до повного зникнення симптомів. Навіть у разі наявності тільки набряку язика без розвитку порушення дихання може бути потрібне тривале спостереження за пацієнтом, оскільки терапії певними препаратами (антигістамінними і кортикостероїдами) може бути недостатньо.

	Повідомлялося про виникнення або загострення системного червоного вовчаку (хронічне аутоімунне захворювання яке може спричинити серйозні порушення та болі у суглобах) при прийомі тіазидів. Повідомлялося про серйозні алергічні реакції, такі як анафілактичні/анафілактоїдні реакції та інтерстиціальний ангіоневротичний набряк. Повідомлялось про пов'язані з прийомом діючих речовин препарату Лоприл Босналек® Н реакції світлочутливості, висип, системний червоний вовчак, шкірні вовчакоподібні реакції, загострення системного червоного вовчака, кропив'янку, анафілактичні реакції, токсичний епідермальний некроліз. Частота цих побічних ефектів невідома.	
Токсичний вплив на плід та новонароджених (школа для плоду та новонародженої дитини) протягом вагітності	Цей препарат протипоказаний під час вагітності. Наявна інформація свідчить про те, що застосування інгібіторів АПФ, таких як лізиноприл, під час вагітності, як відомо, спричиняє серйозну шкоду плоду та неонатальну токсичність. Досвід застосування гідрохлоротіазиду протягом вагітності обмежений. Гідрохлоротіазид проникає крізь плаценту. Застосування гідрохлоротіазиду у II та III триместрі може погіршити фетоплацентарну перфузію (проникнення рідини крізь плаценту) та може спричинити такі фето- та неонатальні ефекти (вплив на плід і новонародженого), як жовтяниця, порушення електролітного балансу, тромбоцитопенія (скорочення кількості тромбоцитів в крові).	При плануванні вагітності слід обрати альтернативне антигіпертензивне (зниження кров'яного тиску) лікування препаратом зі встановленим профілем безпеки для застосування у період вагітності. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним. У цьому випадку рекомендується ультразвуковий контроль функції нирок і черепа плоду. Необхідно провести обстеження дітей, матері яких приймали інгібітори АПФ, на наявність артеріальної гіпотензії (знижений кров'яний тиск).
Порушення функції нирок	Препарат протипоказаний при анурії (відсутність виділення сечі) та тяжкій нирковій недостатності. Тіазиди не слід застосовувати як діуретик (сечогінний) у пацієнтів з порушенням функції нирок. Тіазиди неефективні при помірній та слабкій нирковій недостатності (рівень	Лікаря слід враховувати історію хворіб пацієнта. Тіазидні діуретики не слід призначати пацієнтам при тяжкій нирковій недостатності. Лоприл Босналек® Н не слід застосовувати в якості початкової терапії у будь-якого пацієнта з

	кліренсу креатиніну 30 мл/хв або менше). При застосуванні Лоприл Босналек® Н таблеток можуть виникнути такі захворювання сечової системи, як порушення функції нирок, уремія (підвищені рівні сечовини у крові), гостра ниркова недостатність та олігурія (низьке виділення сечі)/анурія (відсутність виділення сечі). Частота цих побічних ефектів невідома.	тяжкою нирковою недостатністю. При значеннях кліренсу креатиніну > 30 мл/хв та < 80 мл/хв, Лоприл Босналек® Н можна застосовувати, але тільки після підбору компонентів окремо. Рекомендована доза лізиноприлу при середній нирковій недостатності має становити 5-10 мг. Для пацієнтів з реноваскулярною гіпертензією (високий кров'яний тиск через звуження артерій які доставляють кров до нирок) терапію слід починати під ретельним медичним наглядом з низьких доз та ретельно здійснювати підбір дози. Оскільки прийом діуретиків може сприяти вищезазначеному, слід контролювати функцію нирок протягом перших тижнів лікування лізиноприлом/гідрохлоротіазидом.
Порушення функції печінки	Препарат протипоказаний при тяжкій печінковій недостатності. Повідомлялося про такі порушення з боку гепатобіліарної системи (печінка та жовчний міхур) при прийомі лізиноприлу, як підвищення активності печінкових ферментів та білірубіну (жовта субстанція в крові), гепатит (запалення печінки), гепатоцелюлярна або холестатична жовтяниця та печінкова недостатність. Повідомлялося про такі порушення при прийомі гідрохлоротіазиду, як жовтяниця (внутрішньопечінкова холестатична жовтяниця) та холецистит (запалення жовчного міхура). Частота цих побічних ефектів невідома.	Лікаря слід враховувати історію хворіб пацієнта. Тіазиди слід застосовувати з обережністю пацієнтам при порушеннях функції печінки або при прогресуючих захворюваннях печінки, тому що незначні порушення водного та електролітного балансу можуть привести до печінкової коми (загрозливе для життя ускладнення з боку печінки). Пацієнтам, які приймають комбінацію лізиноприл/гідрохлоротіазид, при появі жовтяниці або при зростанні рівня печінкових ферментів слід припинити прийом препарату та отримати необхідну медичну допомогу.
Одночасне застосування лізиноприлу з іншими лікарськими засобами	Одночасне застосування лізиноприлу з препаратами, що містять аліскірен (лікарські засоби, що застосовуються для лікування високого кров'яного тиску), у пацієнтів з цукровим діабетом або нирковою	Лікар повинен враховувати супутні лікарські засоби пацієнта. Враховуючи взаємодії лізиноприлу з препаратами, що містять аліскірен, лікарі повинні виявляти особливу обережність

	недостатністю, та одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном є протипоказанням для застосування Лоприл Босналек® Н. Є досвід, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, або аліскірену пов'язане з підвищеним ризиком гіпотензії, гіперкаліємії (підвищення рівню калію в крові) та порушенням функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном (лікарські засоби, що застосовуються при серцевій недостатності) протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку.	при призначенні препарату для уникнення побічних реакцій через одночасне застосування лікарських засобів. Слід уникати комбінації лізиноприлу з препаратами, що містять аліскірен. Якщо терапія з використанням подвійної блокади вважається абсолютно необхідною, її необхідно проводити лише під наглядом фахівця, з частим ретельним моніторингом функції нирок, електролітів і артеріального тиску. Лікування сакубітрилом/валсартаном не можна розпочинати раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози лікарського засобу Лоприл Босналек® Н. Лікування препаратом Лоприл Босналек® Н не можна розпочинати раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану.
Немеланомний рак шкіри	Лікування гідрохлоротіазидом, особливо застосування високих доз протягом тривалого часу, може підвищити ризик певних видів раку шкіри та губ (немеланомного раку шкіри).	Пацієнтів, які приймають гідрохлоротіазид, слід проінформувати про ризик розвитку немеланомного раку шкіри, їм слід рекомендувати регулярно перевіряти шкіру на наявність будь-яких нових уражень та негайно повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри. Таким пацієнтам слід рекомендувати адекватний захист для мінімізації ризику раку шкіри. Лікар повинен проінформувати пацієнта про захист шкіри від впливу сонячного та ультрафіолетового випромінювання під час застосування Лоприл Босналек® Н.
Хоріоїдальний випіт (накопичення рідини в судинних шарах ока), гостра короткозорість (проблема зору) та закритокутова глаукома	Хоріоїдальний випіт – це побічний ефект гідрохлоротіазиду. Частота його виникнення невідома. Гідрохлоротіазид може спричинити ідіосинкратичну реакцію (реакція на лікарський засіб, яка виникає дуже рідко та непередбачувано), яка призводить до хоріоїдального випоту	Пацієнтам, у яких спостерігається зниження зору або біль в очах, слід якомога швидше припинити прийом препарату. Можливо, доведеться розглянути питання про оперативне медичне або хірургічне лікування, якщо внутрішньоочний

(захворювання очей, яке часто пов'язане з підвищеним тиском в очах)	з дефектом зорового поля, транзиторною міопією (проблеми зору) та гострої закритокутової глаукоми (захворювання очей, яке часто пов'язане з підвищеним тиском в очах). Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в оці і, як правило, зникають протягом декількох годин або тижнів з початку застосування препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до стійкої втрати зору. Факторами ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі (алергія на препарати, які застосовуються при лікуванні певних бактеріальних інфекцій).	(всередині ока) тиск залишається неконтрольованим. Лікар повинен розглянути інший препарат при лікуванні пацієнтів з алергією на сульфаніламід або пеніцилін з високим кров'яним тиском або проблемами з серцем.
--	---	--

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Гіпотензія (низький кров'яний тиск)	У пацієнтів з неускладненою гіпертензією розвиток симптоматичної гіпотензії спостерігається рідко. Гіпотензія більш імовірна при наявності зневоднення, наприклад, при прийомі діуретиків, при низькосольових дієтах, при діалізі, діареї та блюванні або у випадку серйозної ренін-залежної гіпертензії. Тимчасова гіпотензивна реакція не є протипоказанням для подальшого застосування препарату. Як тільки артеріальний тиск підвищиться після відновлення об'єму рідини, можна застосовувати препарат, або кожен із компонентів окремо. У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю, які мають нормальний або низький артеріальний тиск, при застосуванні лізиноприлу може спостерігатися додаткове зниження артеріального тиску. Цей ефект є очікуваним і зазвичай не потребує припинення лікування.	Для пацієнтів із високим ризиком розвитку симптоматичної гіпотензії початок терапії та підбір дози слід проводити під ретельним медичним наглядом. Для таких пацієнтів потрібен регулярний контроль електролітів сироватки крові. Особлива увага потрібна для пацієнтів з ішемічною хворобою серця або захворюваннями мозкового кровообігу, у яких надмірне зниження тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту. Рекомендовано за 2-3 дні до початку терапії Лоприлом Босналек® Н припинити прийом діуретика. Якщо це неможливо, терапію слід розпочинати з 5 мг лізиноприлу. Якщо гіпотензія виникла, пацієнта слід покласти на спину та при необхідності ввести внутрішньовенно

		фізіологічний розчин (якщо потрібно). Якщо прояви гіпотензії набувають клінічного характеру, потрібно зменшити дозу або припинити застосування препарату.
Гіперкаліємія (підвищені рівні калію в крові)	Під час лікування інгібіторами АПФ може підвищитися рівень калію в сироватці крові. Пацієнтами з ризиком розвитку гіперкаліємії є пацієнти з нирковою недостатністю, цукровим діабетом, при прийомі діуретиків, що не виводять калій, та препаратів, що містять калій, або препаратів, що можуть спричинити зростання рівня калію (гепарин, триметоприм, котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), та, особливо, антагоністи альдостерону або блокатори рецепторів ангіотензину). Циклоспорин (лікарський засіб, якій застосовується для лікування де-яких запальних захворювань) збільшує ризик ушкодження нирок і гіперкаліємії. Ловастатин (лікарський засіб, якій застосовується для лікування станів з підвищеним рівнем холестерину в крові) збільшує ризик гіперкаліємії.	Пацієнтам з груп ризику слід контролювати рівень калію у відповідні проміжки часу. Якщо одночасний прийом таких засобів є необхідним, слід контролювати рівень калію у сироватці крові
Нейтропенія (порушення з боку клітин крові)	Інгібітори АПФ можуть спричинити появу нейтропенії, яка має оборотний характер при умові відміни інгібіторів АПФ. У пацієнтів із нормальною функцією нирок та без інших супутніх факторів нейтропенія зустрічається рідко. Одночасне застосування з лікарськими засобами, що пригнічують функцію кісткового мозку може спричинити виникнення нейтропенії.	Потрібна надзвичайна обережність при призначенні лізиноприлу хворим з аутоімунними та колагеновими захворюваннями (захворювання сполучної тканини), при імуносупресивній терапії (лікування, яке сприяє пригніченню імунної системи), лікуванні алопуринолом або прокаїнамідом (препарат, якій застосовується для лікування нерегулярного серцевого ритму), особливо у випадку порушень функції нирок. Потрібно періодично

		перевіряти показники клітин крові і проінформувати пацієнтів про необхідність повідомляти про будь-які прояви інфекції.
Одночасний прийом з протидіабетичними засобами (лікарські засоби, які застосовуються при лікуванні діабету)	Лікування тiazидними діуретиками може погіршити толерантність до глюкози. Цей ефект частіше спостерігається протягом перших тижнів комбінованої терапії та у пацієнтів із порушенням функції нирок. Гіперглікемічний ефект (підвищення рівню глюкози в крові) діазоксиду (препарат, якій застосовується для лікування низького рівня глюкози в крові) може бути погіршений тiazидами.	Пацієнти з цукровим діабетом, які приймають протидіабетичні засоби внутрішньо або інсулін, потребують ретельного контролю протягом першого місяця лікування інгібіторами АПФ, включаючи лізиноприл. Може виникнути потреба у зміні дозування.
Токсичні ефекти, пов'язані з літєм (психіатричне лікування)	Одночасне застосування препаратів лізиноприлу та літію не рекомендується через можливе оборотне підвищення концентрації літію в сироватці крові з появою токсичних ефектів. Одночасний прийом тiazидних діуретиків збільшує ризик отруєння літєм.	Якщо необхідне одночасне застосування літію та лізиноприлу, слід контролювати рівень літію у сироватці.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Відсутня інформація	Що відомо
Педіатричні пацієнти	Безпеку та ефективність застосування препарату дітям не досліджено, тому препарат не застосовується у педіатричній практиці.
Пацієнти із трансплантованою ниркою	Не рекомендоване застосування у пацієнтів із трансплантованою ниркою через відсутність необхідного досвіду.
Годування груддю	Застосування препарату протипоказано у період годування груддю. Оскільки інформація про застосування лізиноприлу під час грудного вигодовування відсутня, призначення лізиноприлу не рекомендується, у цьому випадку під час грудного вигодовування перевага віддається альтернативним методам лікування з краще встановленими профілями безпеки, особливо під час годування новонародженої або недоношеної дитини.

VI.2.5 Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Всі лікарські засоби мають коротку характеристику лікарського засобу (КХЛЗ), яка надає лікарям, фармацевтам та іншим медичним працівникам детальну інформацію про те, як застосовувати лікарський засіб, а також про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Скорочена версія тексту КХЛЗ, викладена простою мовою, представлена у формі Інструкції для медичного застосування / Листка-вкладиша. Заходи, передбачені цими документами, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

VI.2.6 План післяреєстраційного розвитку (якщо є)

Не застосовується.

VI.2.7 Зведена таблиця змін до плану управління ризиками протягом часу

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
1.0	28.09.2020	Важливі ідентифіковані ризики - Підвищена чутливість/ Ангіоневротичний набряк - Токсичний вплив на плід та новонароджених протягом вагітності - Порушення функції нирок - Порушення функції печінки - Однчасне застосування лізиноприлу з препаратами, що містять аліскірен, у пацієнтів з цукровим діабетом або нирковою недостатністю - Аортальний або мітральний стеноз / гіпертрофічна кардіоміопатія з вираженими гемодинамічними порушеннями - Гострий інфаркт міокарда з нестабільною гемодинамікою; кардіогенний шок - Симптоматична гіперурикемія - Дисбаланс електролітів з гіпокаліємією, гіпонатріємією та гіперкальціємією - Первинний гіперальдостеронізм - Немеланомний рак шкіри - Хоріоїдальний випіт, гостра короткозорість та закритокутова глаукома Важливі потенційні ризики - Гіпотензія - Гіперкаліємія - Нейтропенія	Перша версія ПУР

		- Одночасний прийом з протидіабетичними засобами - Токсичні ефекти, пов'язані з літєм Відсутня інформація - Педіатричні пацієнти - Пацієнти із трансплантованою ниркою - Жінки, які годують груддю	
1.1	25.012021	Важливі ідентифіковані ризики - Підвищена чутливість/ Ангіоневротичний набряк - Токсичний вплив на плід та новонароджених протягом вагітності - Порушення функції нирок - Порушення функції печінки - Одночасне застосування лізиноприлу з препаратами, що містять аліскірен, у пацієнтів з цукровим діабетом або нирковою недостатністю - Аортальний або мітральний стеноз / гіпертрофічна кардіоміопатія з вираженими гемодинамічними порушеннями - Гострий інфаркт міокарда з нестабільною гемодинамікою; кардіогенний шок - Симптоматична гіперурикемія - Дисбаланс електролітів з гіпокаліємією, гіпонатріємією та гіперкальціємією - Первинний гіперальдостеронізм - Немеланомний рак шкіри - Хоріоїдальний випіт, гостра короткозорість та закритокутова глаукома Важливі потенційні ризики - Гіпотензія - Гіперкаліємія - Нейтропенія - Одночасний прийом з протидіабетичними засобами - Токсичні ефекти, пов'язані з літєм Відсутня інформація - Педіатричні пацієнти - Пацієнти із трансплантованою ниркою	Оновлення внаслідок уточнень протягом процедури перереєстрації

1.2		- Жінки, які годують груддю Важливі ідентифіковані ризики - Підвищена чутливість/ Ангіоневротичний набряк - Токсичний вплив на плід та новонароджених протягом вагітності - Порушення функції нирок - Порушення функції печінки - Одночасне застосування лізиноприлу з іншими препаратами - Немеланомний рак шкіри - Хоріоїдальний випіт, гостра короткозорість та закритокутова глаукома Важливі потенційні ризики - Гіпотензія - Гіперкаліємія - Нейтропенія - Одночасний прийом з протидіабетичними засобами - Токсичні ефекти, пов'язані з літєм Відсутня інформація - Педіатричні пацієнти - Пацієнти із трансплантованою ниркою - Жінки, які годують груддю	Оновлення внаслідок уточнень протягом процедури перереєстрації (оновлення інструкції в розділах Протипоказання, Взаємодія з іншими лікарськими препаратами і інші види взаємодій, Особливості застосування, Побічні реакції у відповідності до інформації, затвердженої в Україні для лікарських засобів з аналогічним складом (Ко-Диротон®, Геден Рихтер, а також Zestoretic, Astra Zeneca))
-----	--	---	--