

## **Резюме плану управління ризиками**

### **для лікарського засобу**

### **Ко-Сентор<sup>®</sup>, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 100 мг/25 мг**

У плані управління ризиками (ПУР) визначені важливі ризики, пов'язані із застосуванням лікарського засобу Ко-Сентор<sup>®</sup>, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 100 мг/25 мг, засоби їх мінімізації та отримання додаткової інформації про ризики та невизначеності щодо лікарського засобу (відсутня інформація).

У короткій характеристиці лікарського засобу (КХЛЗ) та інструкції для медичного застосування лікарського засобу (ІМЗ) Ко-Сентор<sup>®</sup>, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 100 мг/25 мг представлено основну інформацію для медичних працівників і пацієнтів щодо належного застосування цього лікарського засобу.

Важливі нові проблеми безпеки та/або зміни до поточної інформації з безпеки буде включено до оновленого ПУР для лікарського засобу Ко-Сентор<sup>®</sup>, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 100 мг/25 мг.

### **I. Лікарський засіб та його застосування**

Лікарський засіб Ко-Сентор<sup>®</sup>, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 100 мг/25 мг зареєстровано для застосування за наступними показаннями:  
артеріальна гіпертензія у пацієнтів, у яких адекватний контроль за артеріальним тиском не забезпечується за допомогою одного лозартану або одного гідрохлоротіазиду.

Лікарський засіб Ко-Сентор<sup>®</sup>, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 100 мг/25 мг містить в якості діючих речовин 100 мг лозартану калію і 25 мг гідрохлоротіазиду і призначений для перорального прийому.

### **II. Ризики, пов'язані з лікарським засобом, та діяльність з мінімізації або подальшої характеристики ризиків**

Важливі ризики для лікарського засобу Ко-Сентор<sup>®</sup>, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 100 мг/25 мг, заходи з мінімізації таких ризиків і пропонувані подальші дослідження ризиків, пов'язаних з лікарським засобом, наведено нижче.

Заходами з мінімізації ідентифікованих ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів, можуть бути:

- Особлива інформація, така як застереження та рекомендації щодо належного застосування у ІМЗ та КХЛЗ, що призначені для пацієнтів, лікарів та фармацевтів;
- Важливі поради на маркуванні упаковки лікарського засобу;
- Зареєстрована форма випуску — кількість дозованих одиниць упаковки розроблено таким чином, щоб забезпечити коректне застосування лікарського засобу;
- Категорія відпуску лікарського засобу — це спосіб надання лікарського засобу пацієнтові (за рецептом або без), може допомогти мінімізувати ризики.

Разом ці заходи становлять *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

Додатково до цих заходів, на постійній і регулярній основі збирається та аналізується інформація щодо побічних реакцій, включно з оцінкою регулярно оновлюваного звіту з безпеки (PSUR) — таким чином, за необхідності буде вжито негайні заходи. Ці заходи є складовою *рутинної діяльності з фармаконагляду*.

## II.A Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ризики для лікарського засобу Ко-Сентор<sup>®</sup>, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 100 мг/25 мг — це ризики, що потребують спеціальних заходів із управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику з метою безпечного застосування лікарського засобу. Важливі ризики можна розглядати як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики — це проблеми безпеки, для яких існує достатньо доказів зв'язку із застосуванням лікарського засобу Ко-Сентор<sup>®</sup>, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 100 мг/25 мг. Потенційні ризики — це проблеми безпеки, для яких можливий зв'язок із використанням цього лікарського засобу на основі наявних даних, але цей зв'язок досі не був встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація стосується інформації з безпеки лікарського засобу, що відсутня на цей момент та яку необхідно зібрати (наприклад, тривале застосування лікарського засобу).

<b>Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації</b>	
Важливі ідентифіковані ризики	№1. Порушення водно-електролітного балансу №2. Артеріальна гіпотензія №3. Побічні реакції внаслідок подвійної блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи №4. Серйозні реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк №5. Фетотоксичність та неонатальна токсичність при застосуванні у II та III триместрах вагітності №6. Немеланомний рак шкіри (НМРШ)
Важливі потенційні ризики	№7. Застосування протягом першого триместру вагітності
Відсутня інформація	Не передбачено

## II.B Резюме важливих ризиків

<b>Важливий ідентифікований ризик №1. Порушення водно-електролітного балансу</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Порушення водно-електролітного балансу є наслідком механізму дії лозартану калію та гідрохлортіазиду.
Фактори ризику та групи ризику	Наступні фактори можуть спричинити гіперкаліємію: ниркова недостатність, цукровий діабет, надниркова недостатність, метаболічний ацидоз, зниження активності мінералокортикоїдів, некроз тканин та застосування препаратів, що викликають гіперкаліємію, таких як β-адреноблокатори, дигоксин, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), добавки з калієм, калійзберігаючі діуретики, гіперосмолярні розчини. Немає перевіреного способу ідентифікувати пацієнтів із ризиком розвитку гіпонатраємії та гіпомагніємії після терапії діуретиками, що ускладнює профілактику.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: спеціальна інформація у розділах «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фертильність, вагітність та годування груддю», «Побічні реакції» та «Передозування» КХЛЗ/ІМЗ. спеціальна інформація у розділі 4 Інформації для пацієнтів (якщо застосовно). В розділі «Протипоказання» КХЛЗ/ІМЗ та розділі 2 Інформації для пацієнтів (якщо застосовно) зазначено, що застосування лозартану калію/гідрохлортіазиду протипоказане у разі резистентної до лікування гіпокаліємії або гіперкальціємії та рефрактерної гіпонатраємії.

В розділі «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» КХЛЗ/ІМЗ надається рекомендація про те, що слід ретельно контролювати вміст калію у плазмі крові та кліренс креатиніну; особливо у пацієнтів із серцевою недостатністю і кліренсом креатиніну в діапазоні 30-50 мл/хв.

В розділі «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» КХЛЗ/ІМЗ надається рекомендація про те, що лозартан калію/гідрохлоротіазид не слід одночасно застосовувати з калійзберігаючими діуретиками, добавками з калієм та заміниками солі, що містять калій.

В розділі «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» КХЛЗ/ІМЗ вказано, що хворі мають перебувати під наглядом лікаря для своєчасного виявлення клінічних ознак порушення водно-електролітного балансу, наприклад, гіповолемії, гіпонатраемії, гіпохлоремічного алкалозу, гіпомагніемії або гіпокаліемії, які можуть розвиватися при інтеркурентній діареї або блюванні. У таких пацієнтів необхідно проводити регулярний контроль вмісту електролітів сироватки крові.

В розділі «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» КХЛЗ/ІМЗ надається рекомендація про те, що тіазиди слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушенням функції печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки вони можуть спричинити внутрішньопечінковий холестаз, який при мінімальному порушенні водно-електролітного балансу може перейти в печінкову кому.

В розділах «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» КХЛЗ/ІМЗ зазначено, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик розвитку гіперкаліємії, отже, подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) при комбінованому застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується.

В розділах «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» КХЛЗ/ІМЗ та розділі 2 Інформації для пацієнтів (якщо застосовно) дається попередження про те, що тіазиди можуть знижувати екскрецію кальцію з сечею і викликати епізодичне і незначне підвищення рівня кальцію в сироватці крові. Виражена гіперкальціємія може свідчити про прихований гіперпаратиреоз, тому перш ніж проводити тести на функцію паращитоподібної залози, слід припинити застосування лозартану калію/гідрохлоротіазиду.

В розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» КХЛЗ/ІМЗ надається рекомендація про те, що одночасне застосування засобів, що блокують ангіотензин II або його ефекти, з калійзберігаючими діуретиками (наприклад, спіронолактон, тріамтерен, амілорид), добавками з калієм, або заміниками солі, що містять калій, можуть призводити до підвищення рівня калію в сироватці крові.

В розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» КХЛЗ/ІМЗ надається рекомендація про те, що одночасне застосування гідрохлоротіазиду з кортикостероїдами та адренкортикотропним гормоном (АКТГ) може призвести до вираженого зниження рівня електролітів, зокрема гіпокаліємії.

В розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» КХЛЗ/ІМЗ надається рекомендація про те, що

одночасне застосування гідрохлоротіазиду з глікозидами наперстянки може призвести до гіпокаліємії або гіпомагніємії, індукованої прийомом тіазидів, що, в свою чергу, може спричинити розвиток серцевої аритмії, спричиненої глікозидами наперстянки.

В розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» КХЛЗ/ІМЗ надається рекомендація про те, що одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II або діуретиків та НПЗЗ може призводити до збільшення вмісту калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів з існуючими порушеннями функції нирок.

В розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» КХЛЗ/ІМЗ надається рекомендація щодо періодичного контролю вмісту калію в сироватці крові та ЕКГ при одночасному прийомі лозартану калію/гідрохлоротіазиду з лікарськими засобами, на які впливає зміна вмісту калію в сироватці крові.

В розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» КХЛЗ/ІМЗ надається рекомендація щодо контролю рівня кальцію у сироватці крові та коригування дози кальцію для пацієнтів, які отримують калійвмісні добавки, оскільки тіазидні діуретики можуть підвищувати рівень кальцію у сироватці через зниження екскреції.

В розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» КХЛЗ/ІМЗ надається рекомендація щодо проведення клінічного та біологічного моніторингу ознак симптоматичної гіпонатріємії у пацієнтів, які застосовують карбамазепін одночасно з гідрохлоротіазидом, оскільки існує ризик розвитку симптоматичної гіпонатраємії.

В розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» КХЛЗ/ІМЗ зазначено, що одночасне застосування гідрохлоротіазиду з амфотерицином В (парентерально), кортикостероїдами, АКТГ, стимулюючими проносними засобами або гліциризином (виявленим у лакриці) може посилювати порушення водно-електролітного балансу, особливо гіпокаліємію.

В розділі «Фертильність, вагітність та годування груддю» КХЛЗ/ІМЗ зазначено, що застосування гідрохлоротіазиду у II та III триместрах вагітності може порушувати фетоплацентарну перфузію і спричиняти виникнення фетальних та неонатальних реакцій, таких як порушення електролітного балансу.

В розділі «Передозування» КХЛЗ/ІМЗ зазначено, що найпоширенішими ознаками та симптомами передозування гідрохлоротіазиду є симптоми втрати електролітів (гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатраємія), а також дегідратація, що виникає внаслідок надмірного діурезу. При одночасному застосуванні глікозидів наперстянки гіпокаліємія може ускладнювати перебіг серцевих аритмій.

В розділі 2 Інформації для пацієнтів (якщо застосовно) надається рекомендація не застосовувати лозартан калію/гідрохлоротіазид, якщо у пацієнта відмічається низький рівень калію, низький рівень натрію або високий рівень кальцію, який не може бути скоригований за допомогою лікування.

В розділі 2 Інформації для пацієнтів (якщо застосовно) надається рекомендація щодо регулярної перевірки вмісту електролітів (наприклад, калію) в крові.

В розділі 2 Інформації для пацієнтів (якщо застосовно) надається рекомендація повідомити лікаря, якщо у пацієнта високий рівень кальцію або низький рівень калію, або пацієнт дотримується дієти з пониженим вмістом калію або натрію, перш ніж приймати

	<p>лозартан калію/гідрохлортіазид.</p> <p>Рецептурний лікарський засіб.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику не пропонуються.</p>
<b>Важливий ідентифікований ризик №2. Артеріальна гіпотензія</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Антигіпертензивні препарати часто викликають ортостатичну гіпотензію (ОГ), особливо у пацієнтів літнього віку.
Фактори ризику та групи ризику	Літні люди більш схильні до розвитку ортостатичної та постпрандіальної гіпотензії. Діти та молоді люди більш схильні до нейроопосередкованої гіпотензії. Деякі стани також підвищують ризик розвитку артеріальної гіпотензії, наприклад, захворювання центральної нервової системи (наприклад, хвороба Паркінсона) та деякі серцеві захворювання. Інші фактори ризику розвитку артеріальної гіпотензії включають нерухомість (нездатність багато рухатися) протягом тривалого часу, перебування на сонці протягом тривалого часу та вагітність.
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <p>спеціальна інформація у розділах «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фертильність, вагітність та годування груддю», «Побічні реакції» та «Передозування» КХЛЗ/ІМЗ.</p> <p>спеціальна інформація у розділі 3 та 4 Інформації для пацієнтів (якщо застосовно).</p> <p>В розділі «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» КХЛЗ/ІМЗ дається попередження про те, що у пацієнтів зі знизеним інтраваскулярним об'ємом та/або гіпонатріємією, спричиненими інтенсивним прийомом діуретиків, обмеженням споживання солі, діареєю або блюванням, може розвинутися симптоматична гіпотензія, особливо після прийому першої дози препарату. Ці стани повинні бути скориговані до прийому лозартану калію/гідрохлортіазиду.</p> <p>В розділі «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» КХЛЗ/ІМЗ дається попередження про те, що на фоні застосування лозартану калію у пацієнтів з серцевою недостатністю з супутньою нирковою недостатністю або без неї, як і при застосуванні інших препаратів, що діють на ренін-ангіотензинову систему, існує ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії.</p> <p>В розділі «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» КХЛЗ/ІМЗ дається попередження про те, що як і при застосуванні всіх антигіпертензивних засобів, симптоматична артеріальна гіпотензія може розвинути у деяких пацієнтів, які отримують гідрохлортіазид.</p> <p>В розділах «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» КХЛЗ/ІМЗ зазначено, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену збільшує ризик розвитку артеріальної гіпотензії, тому, подвійна блокада РААС при комбінованому застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується.</p> <p>В розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» КХЛЗ/ІМЗ надається рекомендація про те, що одночасне застосування гідрохлортіазиду з алкоголем, барбітуратами, наркотичними засобами або антидепресантами можуть призводити до посилення ортостатичної гіпотензії.</p>

	<p>В розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» КХЛЗ/ІМЗ та розділі Інформації для пацієнтів (якщо застосовно) зазначено, що одночасне застосування лозартану калію з препаратами, основною або побічною дією яких є зниження артеріального тиску, може збільшувати ризик розвитку артеріальної гіпотензії.</p> <p>В розділі «Фертильність, вагітність та годування груддю», КХЛЗ/ІМЗ надається рекомендація про те, що відомо, що терапія антагоністами рецепторів ангіотензину II протягом II та III триместрів вагітності чинить токсичний вплив на ембріон (наприклад, артеріальна гіпотензія).</p> <p>В розділі «Передозування» КХЛЗ/ІМЗ та розділі 3 Інформації для пацієнтів (якщо застосовно) надається рекомендація звернутися одразу до лікаря у разі передозування лозартану калію, оскільки передозування може спричинити зниження артеріального тиску.</p> <p>Рецептурний лікарський засіб.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику: Додаткові заходи з мінімізації ризику не пропонуються.</p>
<p><b>Важливий ідентифікований ризик №3.</b> Побічні реакції внаслідок подвійної блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи</p>	
<p>Докази зв'язку ризику з лікарським засобом</p>	<p>Отримано ґрунтовні докази на базі результатів масштабних клінічних досліджень, таких як дослідження ONTARGET, ALTITUDE та VA NEPHRON-D, а також в <i>мета-аналізах</i>, таких як дослідження Makani (за участю понад 68 000 пацієнтів), які свідчать про те, що подвійна блокада РААС при комбінованому застосуванні інгібіторів АПФ, БРА або аліскірену асоціюється із підвищеним ризиком побічних реакцій, включаючи артеріальну гіпотензію, гіперкаліємію та ниркову недостатність порівняно з монотерапією, зокрема у пацієнтів з діабетичною нефропатією. Це викликає особливе занепокоєння, оскільки ці пацієнти та пацієнти з нирковою недостатністю вже схильні до розвитку гіперкаліємії.</p>
<p>Фактори ризику та групи ризику</p>	<p>Пацієнти з цукровим діабетом або порушенням функції нирок.</p>
<p>Заходи з мінімізації ризиків</p>	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику: спеціальна інформація у розділах «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» КХЛЗ/ІМЗ.</p> <p>В розділі «Протипоказання» КХЛЗ/ІМЗ зазначено, що одночасне застосування лозартану калію/гідрохлоротиазиду з препаратами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації &lt;60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).</p> <p>В розділі «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» КХЛЗ/ІМЗ надається рекомендація про те, що якщо подвійна блокада вважається абсолютно необхідною, вона має відбуватися тільки під наглядом спеціаліста та за умови постійного ретельного моніторингу функції нирок, електролітів і артеріального тиску.</p> <p>В розділі «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» КХЛЗ/ІМЗ вказано, що подвійна блокада РААС при комбінованому застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується.</p> <p>В розділах «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» КХЛЗ/ІМЗ дається попередження про те, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик розвитку артеріальної</p>

	гіпотензії, гіперкаліємії та знижує ниркову функцію (включаючи гостру ниркову недостатність). Рецептурний лікарський засіб. Додаткові заходи з мінімізації ризику: Додаткові заходи з мінімізації ризику не пропонуються.
<b>Важливий ідентифікований ризик №4.</b> Серйозні реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Гіперчутливість та ангіоневротичний набряк є рідкісними побічними явищами лозартану калію (спостерігаються у 1-10 пацієнтів з 10 000).
Фактори ризику та групи ризику	Наявність в анамнезі попередніх епізодів ангіоневротичного набряку, вік старше 65 років, застосування аспірину або інших нестероїдних протизапальних засобів, наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного із застосуванням нестероїдних протизапальних засобів, жіноча стать, куріння, сезонні алергії, одночасне застосування цільових інгібіторів рапаміцину у ссавців (наприклад, сиролімум, такролімум та еверолімум).
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: спеціальна інформація у розділах «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні», та «Побічні реакції» КХЛЗ/ІМЗ. спеціальна інформація у розділі 4 Інформації для пацієнтів (якщо застосовно). В розділі «Протипоказання» КХЛЗ/ІМЗ вказано, що застосування лозартану калію/гідрохлоротіазиду протипоказане пацієнтам з гіперчутливістю до діючих речовин, похідних сульфонамідів або до будь-яких допоміжних речовин лозартану калію/гідрохлоротіазиду. В розділі «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» КХЛЗ/ІМЗ дається попередження про те, що при застосуванні гідрохлоротіазиду можуть з'явитися реакції підвищеної чутливості (з або без присутності в анамнезі алергії або бронхіальної астми). В розділі «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» КХЛЗ/ІМЗ та розділі 2 Інформації для пацієнтів (якщо застосовно) дається попередження про те, що перш, ніж приймати лозартан калію слід повідомити лікаря про наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (набряку обличчя, губ, горла та(або) язика). Слід встановити ретельний нагляд за такими пацієнтами. В розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» КХЛЗ/ІМЗ надається рекомендація про те, що при одночасному застосуванні гідрохлоротіазиду з алопуринолом можливе підвищення частоти реакцій гіперчутливості. В розділі 2 Інструкції для медичного застосування нарається рекомендація пацієнтам не застосовувати лозартан калію у разі наявності алергії на лозартан калію/гідрохлоротіазид або на будь-який компонент цього препарату. В розділі Інформації для пацієнтів (якщо застосовно) дається попередження про те, що перш, ніж приймати лозартан калію/гідрохлоротіазид слід повідомити лікаря про наявність або наявність в анамнезі алергії, БА або стану, що спричиняє біль у суглобах, шкірні висипання та пропасницю (системний червоний вовчак). В розділі 2 Інформації для пацієнтів (якщо застосовно) дається попередження про те, що барвник Sunset Yellow (E 110) може викликати алергічні реакції.

	<p>Рецептурний лікарський засіб.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику: Додаткові заходи з мінімізації ризику не пропонуються.</p>
<b>Важливий ідентифікований ризик №5. Фетотоксичність та неонатальна токсичність при застосуванні у II та III триместрах вагітності</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Систематичний огляд та метааналіз показали, що застосування інгібіторів АПФ та БРА у II та III триместрах вагітності пов'язане із серйозними побічними ефектами у плода / новонародженого.
Фактори ризику та групи ризику	II та III триместри вагітності.
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику: спеціальна інформація у розділах «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні», «Фертильність, вагітність та годування груддю» та «Побічні реакції» КХЛЗ/ІМЗ. В розділі «Протипоказання» КХЛЗ/ІМЗ та розділі 2 Інформації для пацієнтів (якщо застосовно) зазначено, що застосування лозартану калію/гідрохлоротіазиду у II та III триместрах вагітності протипоказане. В розділах «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» та «Фертильність, вагітність та годування груддю» КХЛЗ/ІМЗ надається рекомендація про те, що в період вагітності не слід розпочинати прийом антагоністів рецепторів ангіотензину II. В розділі «Фертильність, вагітність та годування груддю» КХЛЗ/ІМЗ надається рекомендація про те, що відомо, що застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II у II та III триместрах вагітності спричиняє фетотоксичність у людей (порушення функції нирок, олігогідрамніоз, затримка формування кісток черепа) та неонатальну токсичність (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). В розділі «Фертильність, вагітність та годування груддю» КХЛЗ/ІМЗ зазначено, що якщо застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II почали з другого триместру вагітності, рекомендується провести ультразвукове обстеження функції нирок і кісток черепа плода. В розділі «Фертильність, вагітність та годування груддю» КХЛЗ/ІМЗ зазначено, що застосування гідрохлоротіазиду у II та III триместрах вагітності може порушувати фетоплацентарну перфузію і спричиняти виникнення фетальних та неонатальних реакцій, таких як жовтяниця, порушення електролітного балансу і тромбоцитопенія. В розділі 2 Інформації для пацієнтів (якщо застосовно) надається попередження для пацієнок, які не приймають лозартан калію/гідрохлоротіазид після 3 місяців вагітності, оскільки застосування після 3 місяців вагітності може завдати серйозної шкоди дитині.</p> <p>Рецептурний лікарський засіб.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику: Додаткові заходи з мінімізації ризику не пропонуються.</p>
<b>Важливий ідентифікований ризик №6. Немеланомний рак шкіри (НМРШ)</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Результати двох останніх фармакоепідеміологічних досліджень з використанням датських загальнонаціональних джерел інформації (включаючи данський реєстр випадків раку та державний реєстр призначених ліків) показали сукупний дозозалежний зв'язок між гідрохлоротіазидом та виникненням НМРШ (базальноклітинної карциноми і плоскоклітинної карциноми). Обидва дослідження базуються на даних високоякісних загальнонаціональних реєстрів,



	включаючи дані про призначені препарати, медичні стани та діагноз раку шкіри та інших типів раку.
Фактори ризику та групи ризику	Застосування імунодепресантів (наприклад, циклоспорину та азатиоприну) індукує НМРШ, і передбачається, що інші препарати підвищують (наприклад, місцеві та системні інгібітори кальциневрину) ризик розвитку НМРШ. Вплив ультрафіолетового (УФ) світла та фенотип шкіри, сприйнятливий до ультрафіолетового випромінювання, були встановлені як важливі фактори ризику розвитку НМРШ.
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <p>спеціальна інформація у розділах «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні», та «Побічні реакції» КХЛЗ<sup>4</sup>/ІМЗ</p> <p>В розділі «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» КХЛЗ/ІМЗ дається попередження про те, що пацієнт, який приймає гідрохлоротіазид, повинен бути проінформований про ризик розвитку НМРШ.</p> <p>В розділі «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» КХЛЗ/ІМЗ надається рекомендація про те, що пацієнт, який приймає гідрохлоротіазид, повинен уважно стежити за появою будь-яких нових новоутворень на шкірі та негайно повідомляти про будь-які підозрілі новоутворення на шкірі. При виявленні будь-яких підозрілих новоутворень на шкірі слід одразу провести дослідження, включаючи гістологічні дослідження (біопсія).</p> <p>В розділі «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» КХЛЗ/ІМЗ надається рекомендація про те, що з метою мінімізації ризику виникнення раку шкіри пацієнтам слід рекомендувати такі можливі профілактичні заходи, як обмеження впливу сонячного світла й УФ-променів та належний захист у разі такого впливу.</p> <p>В розділі «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» КХЛЗ/ІМЗ зазначено, що застосування гідрохлортіазиду, можливо, також необхідно переглянути у пацієнтів, які раніше перенесли НМРШ.</p> <p>Рецептурний лікарський засіб.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику: Додаткові заходи з мінімізації ризику не пропонуються.</p>
<b>Важливий потенційний ризик №7.</b> Застосування протягом першого триместру вагітності	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Безпека застосування препарату Ко-сентор протягом перших 3 місяців вагітності не встановлена.</p> <p>Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенного впливу внаслідок застосування інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності непереконливі; однак незначне зростання ризику не виключене. Оскільки немає контрольованих епідеміологічних даних щодо ризику застосування БРА, подібні ризики можуть існувати і для цього класу препаратів. Адекватне функціонування РААС необхідне нормального розвитку нирок плода. Здатність інгібіторів АПФ та БРА погіршувати функцію нирок плода та новонародженого, якщо їх приймати після першого триместру вагітності задокументована належним чином.</p>
Фактори ризику та групи ризику	I триместр вагітності.
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Не передбачено</p> <p>В розділі «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» КХЛЗ/ІМЗ надається рекомендація про те, що при</p>

	<p>встановленні вагітності лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити та за необхідності почати альтернативне лікування.</p> <p>В розділах розділах «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» та «Фертильність, вагітність та годування груддю» КХЛЗ/МЗ надається рекомендація про те, що прийом антагоністів рецепторів ангіотензину II не слід розпочинати під час вагітності. Якщо продовження терапії антагоністами рецепторів ангіотензину II не вважається вкрай необхідним для пацієнтки, яка планує вагітність, вона повинна перейти на альтернативну антигіпертензивну терапію, що має встановлений профіль безпеки для застосування під час вагітності.</p> <p>В розділі «Фертильність, вагітність та годування груддю» КХЛЗ/МЗ та розділі Інформації для пацієнтів (якщо застосовно), зазначено, що застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II у I триместрі вагітності не рекомендується.</p> <p>Рецептурний лікарський засіб. Додаткові заходи з мінімізації ризику: Додаткові заходи з мінімізації ризику не пропонуються.</p>
--	--

<sup>4</sup> До CCDS (специфікації компанії) нещодавно було внесено поправки у зв'язку з сигналом НМРШ. Наразі КХЛЗ не містить НМРШ, проте зміни та оновлення КХЛЗ наразі тривають у ЕЕЗ через сигнал НМРШ. Тому розділи CCDS цитуються.

## ***II.C План післяреєстраційного розвитку***

### ***II.C.1 Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення***

Немає спеціальних обов'язкових досліджень для лікарського засобу Ко-Сентор<sup>®</sup>, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 100 мг/25 мг, або досліджень, проведення яких є умовою для отримання реєстраційного посвідчення.

### ***II.C.2 Інші дослідження у плані післяреєстраційного розвитку***

Дослідження для лікарського засобу Ко-Сентор<sup>®</sup>, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 100 мг/25 мг не потрібні.