

**ІНСТРУКЦІЯ
ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ
ЛОКАРД
(LOCARD)**

Склад:

діючі речовини: losartan, hydrochlorothiazide;

1 таблетка містить лозартану калію 50 мг, гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза, тальк, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), поліетиленгліколь 6000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати антагоністів ангіотензину II. Лозартан і діуретики.

Код АТС С09D А01.

Клінічні характеристики.

Показання. Лікування артеріальної гіпертензії у хворих, яким показана комбінована терапія.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату.

Підвищена чутливість до інших препаратів, що є похідними сульфонамідів.

Анурія.

Виражене порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Виражене порушення функції печінки.

Вагітність.

Період годування груддю.

Дитячий вік.

Спосіб застосування та дози.

Звичайна початкова й підтримуюча доза препарату - 1 таблетка Локарду 1 раз на добу. У пацієнтів без адекватної терапевтичної відповіді на прийом 1 таблетки Локарду (50 мг лозартану/12,5 мг гідрохлоротіазиду) протягом 2-4 тижнів доза препарату може бути збільшена до 2-х таблеток Локарду 50/12,5 мг 1 раз на добу. Максимальна доза - 2 таблетки Локарду 50/12,5 мг один раз на добу. Як правило, антигіпертензивний ефект досягається протягом 3 тижнів після початку терапії.

Підбір початкової дози Локарду для пацієнтів літнього віку не потрібний, хоча починати лікування пацієнтів старше 75 років краще з дози 25 мг лозартану. Локард у дозі 2 таблетки 50/12,5 мг не слід як початкову терапію у пацієнтів літнього віку.

Дозування при порушенні функції нирок: Пацієнтам з помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну більше 0,5 мл/с або 30 мл/хв.) можна приймати Локард у звичайній дозі. Пацієнтам із значним порушенням функції нирок і пацієнтам, яким проводиться гемодіаліз, не рекомендується приймати Локард. Рекомендованою початковою дозою лозартану для пацієнтів з гіповолемією є 25 мг один раз на добу, тому лікування препаратом не рекомендується розпочинати до закінчення прийому діуретиків та усунення гіповолемії.

Локард не рекомендується застосовувати пацієнтам з порушенням функції печінки.

Пацієнти можуть приймати Локард як після їжі, так і натщесерце. Рекомендується приймати Локард в один і той самий час доби. При пропущенні прийому препарату пацієнт не повинен подвоювати дозу. У такому разі він повинен прийняти наступну дозу в той самий час. Тривалість лікування є необмеженою.

Побічні реакції.

Найбільш частими пов'язаними із прийомом препарату побічними ефектами були запаморочення, загальна слабкість і стомлюваність.

Є відомості про такі про такі небажані реакції.

Гіперчутливість: анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, у тому числі набряк гортані й голосової щілині з розвитком обструкції дихальних шляхів та/або набряк обличчя, губ, гортані та/або язика; у деяких із цих пацієнтів було зазначено розвиток ангіоневротичного набряку в анамнезі при використанні інших препаратів, у тому числі інгібіторів АПФ. Є окремі повідомлення про розвиток васкулітів, включаючи хворобу Шенляйн-Геноха на тлі приймання лозартану.

Травний тракт: повідомлялося про поодинокі випадки розвитку гепатиту, а також діареї в пацієнтів, що лікувалися лозартаном.

Дихальна система: повідомлялося про випадки кашлю на тлі лікування лозартаном.

Шкірні покриви: кропив'янка.

Додаткові побічні ефекти, при застосуванні кожного з компонентів препарату і можуть бути потенційними побічними ефектами Локарду, такі:

Лозартан. Висипання, дозозалежні ортостатичні ефекти, біль у животі, астенія/втома, біль у грудній клітці, набряки/набряклість, серцебиття, тахікардія, диспепсія, нудота, біль у спині, м'язові судоми, головний біль, безсоння, кашель, застій у носі, фарингіт, синусові розлади, інфекції верхніх дихальних шляхів, мігрень, порушення функції печінки, анемія, міалгія, пруритус.

Гідрохлоротіазид. Анорексія, подразнення шлунка, нудота, блювання, судоми, діарея, запори, жовтяниця (внутрішньопечінкова холестатична жовтяниця), панкреатит, сіалоаденіт, вертиго, парестезії, головний біль, ксантопсія, лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, апластична анемія, гемолітична анемія, пурпура, фоточутливість, гарячка, некротизуючий ангіїт (васкуліт) (шкірний васкуліт), респіраторний дистрес (включаючи пневмоніт і набряк легень), токсичний епідермальний некроліз, гіперглікемія, порушення вуглеводного обміну, глюкозурія, гіперурикемія, електролітний дисбаланс, включаючи гіпонатріємію і гіпокаліємію, порушення функції нирок, інтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність, м'язові спазми, слабкість, мінуща втрата гостроти зору.

Дані лабораторних досліджень. Гіперкаліємія (рівень калію в сироватці >5.5 мекв/л) спостерігається у 0,7% пацієнтів, але не є підставою для припинення терапії Локарду. Підвищення АЛТ спостерігається рідко і звичайно зникає після припинення терапії.

Передозування.

Дані про передозування обмежені. Найбільш ймовірним наслідком передозування може бути артеріальна гіпотензія і тахікардія; може також виникати брадикардія через парасимпатичну (вагусну) стимуляцію. Основними симптомами передозування гідрохлоротіазиду є надмірний діурез, значна гіпотензія з брадикардією, інші порушення ритму серця, зниження рівня електролітів у сироватці крові та порушення кислотно-лужного балансу. У разі передозування лікування препаратом слід негайно припинити. При недавньому передозуванні рекомендується провести промивання шлунка. Необхідно контролювати у пацієнта життєво важливі функції та при необхідності провести симптоматичне лікування. Лозартан та його активний метаболіт не виводяться з організму шляхом гемодіалізу.

Застосування в період вагітності або годування груддю. Не рекомендується приймати препарат в період вагітності та годування груддю. При необхідності прийому препарату в період лактації, годування груддю слід припинити.

Діти. Безпека та ефективність Локарду у дітей не встановлені, тому препарат не застосовують в педіатричній практиці.

Особливості застосування.

Слід з обережністю призначати таким категоріям пацієнтів.

З порушенням водно-електролітного балансу (зневоднення, гіпонатріємія, гіпохлоремічний алкалоз, гіпомагніємія, гіпокаліємія), яке може розвиватися на тлі інтеркурентної діареї або блювання.

Із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки; цукровим діабетом,

з гіперкальціємією, гіперурикемією та/або подагрою; з обтяженим алергологічним анамнезом і бронхіальною астмою; а також при системних захворюваннях сполучної тканини (у тому числі системному червоному вовчаку); гіповолемії (у тому числі на тлі високих доз діуретиків); а також при одночасному призначенні з нестероїдними протизапальними препаратами (НПВП), у тому числі інгібіторами циклоогенази-II.

Локард не рекомендується застосовувати при лікуванні пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки та функції нирок (кліренс креатиніну більше 0,5 мл/с або 30 мл/хв.). У деяких пацієнтів лікування гідрохлоротіазидом може викликати збільшення концентрації сечової кислоти у сироватці крові та/або подагру. У деяких хворих, у зв'язку з пригніченням функції ренін-ангіотензинової системи, мали місце зміни функції нирок, включаючи ниркову недостатність; ці зміни можуть мати оборотний характер і зникати після припинення терапії.

Лозартан знижує концентрацію сечової кислоти у сироватці крові. Застосування лозартану в комбінації з гідрохлоротіазидом знижує гіперурикемію, викликану гідрохлоротіазидом.

Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам з білатерильним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки. Необхідно регулярно контролювати концентрацію креатиніну у сироватці крові.

Слід з обережністю застосовувати лозартан при лікуванні пацієнтів, у яких в анамнезі був ангіоневротичний набряк будь-якого походження. При появі ангіоневротичного набряку необхідно припинити застосування препарату і одразу звернутись до лікаря.

Під час лікування гідрохлоротіазидом у пацієнтів з алергією або бронхіальною астмою, а також у пацієнтів без алергії або астми можуть виникати реакції підвищеної чутливості. А також спостерігались прояви системного еритематозного вовчаку.

Як і при застосуванні інших гіпотензивних засобів, під час лікування гідрохлоротіазидом іноді може виникати симптоматична гіпотензія. У пацієнтів із неускладненою артеріальною гіпертензією вона виникає рідко і частіше спостерігається у пацієнтів з гіповолемією або порушенням електролітного балансу.

Під час лікування рекомендується контролювати рівень калію та кальцію у сироватці крові, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок та у людей літнього віку. Підвищення рівня кальцію у сироватці крові під час лікування гідрохлоротіазидом може бути ознакою прихованого гіперпаратиреозу. Перед проведенням паратиреоїдних функціональних тестів необхідно припинити застосування гідрохлоротіазиду.

Гіперкаліємія, яка іноді виникає під час лікування лозартаном не є клінічно значущою через комбінацію лозартану з гідрохлоротіазидом і припинення лікування не потребує.

Метаболічні й ендокринні ефекти. Терапія тіазидами може порушувати толерантність до глюкози. У ряді випадків може знадобитися корекція дози гіпоглікемічних засобів, у тому числі інсуліну. Тому при лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом слід проводити ретельне спостереження і при необхідності корегувати дозу гіпоглікемічних засобів. Підвищення рівня холестерину й тригліцеридів крові також може бути пов'язане з терапією тіазидними діуретиками.

Інші ефекти. У пацієнтів, які одержують тіазидні діуретики, реакції гіперчутливості можуть спостерігатися навіть у випадку відсутності вказівок на наявність алергії або бронхіальної астми в анамнезі. Можливий розвиток загострення або прогресування системного червоного вовчаку на тлі приймання тіазидних діуретиків (див. розділ *Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*).

Здатність впливати на швидкісні реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Дослідження із вивчення впливу препарату на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами не проводилися. Однак під час керуванні транспортними засобами та роботи з механізмами слід пам'ятати, що при лікуванні антигіпертензивними засобами іноді може виникати запаморочення або сонливість, зокрема на початку лікування або при збільшенні дози.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лозартан можна застосовувати разом з іншими гіпотензивними засобами. Клінічно значущої взаємодії лозартану з гідрохлоротіазидом, дигоксином, варфарином, циметидином, фенобарбіталом, кетоконазолом та еритроміцином не спростерігалось.

При одночасному застосуванні лозартану і рифампіцину, може прискорюватись метаболічний розпад лозартану та його активних метаболітів, що призводить до зниження ефективності лозартану.

Одночасне введення лозартану та спіронолактону, амilorиду або триамтерену і/або препаратів калію може призвести до появи гіперкаліємії.

Як і у випадку з іншими гіпотензивними засобами, гіпотензивний ефект лозартану може зменшуватись при одночасному введенні нестероїдних протизапальних засобів (наприклад, індометацину), симпатоміметиків.

Гідрохлоротіазид знижує екскрецію літію. Одночасне застосування лозартану з препаратами літію може призводити до посилення побічних ефектів літію через збільшення реабсорбції літію у проксимальних канальцях. Тому рекомендується контролювати концентрацію літію у сироватці крові та, при можливості, уникати одночасного застосування гідрохлоротіазиду та препаратів літію.

Одночасне застосування барбітуратів, наркотичних засобів (морфін) або алкогольних напоїв може посилювати гіпотензивний ефект гідрохлоротіазиду. Крім того, гіпотензивний ефект гідрохлоротіазиду може також збільшуватись при одночасному введенні інших гіпотензивних засобів.

Гідрохлоротіазид може знижувати дію протидіабетичних засобів, включаючи інсулін. При такому одночасному лікуванні слід коректувати дозу протидіабетичного засобу при необхідності. Одночасне застосування гідрохлоротіазиду та колестиполу або холестираміну призводить до зниження абсорбції гідрохлоротіазиду відповідно на 43 % і 85 %.

Паралельне введення гідрохлоротіазиду та кортикостероїдів (включаючи адренкортикотропний гормон) може викликати появу гіпокаліємії.

Під час одночасного застосування гідрохлоротіазиду та пресорних амінів може знижуватись відповідна реакція на пресорні аміни, але не настільки, щоб припинити їх застосування.

Під час загальної анестезії або введення недеполяризуючих міорелаксантів (наприклад, тубокурарину) збільшується ризик гіпотензії. При сполученому прийомі амiodарону з гідрохлоротіазидом підвищується ризик розвитку аритмій, пов'язаних з гіпокаліємією.

Нестероїдні протизапальні засоби можуть знижувати діуретичний та гіпотензивний ефект гідрохлоротіазиду. Дифлунізал підвищує концентрацію гідрохлоротіазиду в плазмі та зменшує його гіперурікемічну дію. При одночасному застосуванні препарату з глікозидами наперстянки збільшується вірогідність проявів токсичних ефектів глікозидів.

Вплив препарату на результати лабораторних досліджень. У зв'язку із впливом тіазидів на метаболізм кальцію їх прийом може спотворювати результати дослідження функції парашитоподібних залоз.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Локард є комбінацією лозартану і гідрохлоротіазиду.

Лозартан є антигіпертензивним засобом, селективним антагоністом рецепторів ангіотензину II (тип AT₁). Він зв'язується з рецепторами типу AT₁, які знаходяться у різних тканинах, включаючи гладенькі м'язи судин, кору надниркових залоз, нирки та серце, блокує розвиток ефектів ангіотензину II, а саме зменшує артеріальну вазоконстрикцію і вивільнення альдостерону, зменшує тиск заклинення у легневих судинах, знижує загальний периферичний опір, що призводить до зниження системного артеріального тиску. Лозартан не гальмує активність кінази II, ферменту, який каталізує розпад брадикініну. Максимальний ефект лозартану спостерігається через 6 годин після прийому. Цей ефект триває протягом доби, тому достатньо приймати препарат один раз на добу. Гіпотензивний ефект стабілізується протягом першого тижня лікування, а максимальний гіпотензивний ефект досягається

через 3–6 тижнів.

Гідрохлоротіазид є діуретиком. Тіазидні діуретики інгібують реабсорбцію Na^+ і Cl^- у дистальних каналцях, посилюючи виведення натрію, калію, хлору та води. На початку лікування гідрохлоротіазидом відбувається зменшення об'єму циркулюючої плазми з наступним зниженням серцевого викиду та значним зменшенням артеріального тиску. У відповідь на зниження артеріального тиску і серцевого викиду відбувається перерозподіл рідини з інтерстиціального простору у внутрішньосудинне русло, і через 3–4 місяці відбувається поступова нормалізація об'єму плазми. При тривалому застосуванні препарату серцевий викид повертається до початкової величини, а периферичний судинний опір знижується до нижчих рівнів порівняно з початковою величиною. Діурез здебільшого розпочинається в межах 2 годин після прийому гідрохлоротіазиду, досягає максимуму через 3–4 години і триває протягом 6–12 годин. Гіпотензивний ефект проявляється через 3–4 дні лікування і досягає максимуму через 3–4 тижні. Тривалість гіпотензивного ефекту: 12–18 годин. При комбінованому введенні лозартану з гідрохлоротіазидом спостерігається адитивний гіпотензивний ефект, який триває більше 24 годин і зберігається протягом тривалого періоду лікування.

Фармакокінетика.

Лозартан. Після перорального прийому лозартан швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Він проходить значний первинний метаболізм з утворенням активних метаболітів карбонової кислоти та інших неактивних метаболітів. Системна біодоступність становить приблизно 33 %. Максимальна концентрація лозартану у сироватці крові досягається протягом 1 години, а його активного метаболіту – протягом 3-4 годин після застосування. З білками плазми, в основному, з альбуміном, зв'язується більше 99 % лозартану та активного метаболіту. Кліренс лозартану та його активного метаболіту із плазми відповідно становить приблизно 600 мл/хв. та 50 мл/хв. Кліренс лозартану та його активного метаболіту з нирок приблизно становить відповідно 75 мл/хв і 26 мл/хв. При пероральному введенні із сечею виводиться 5 % застосованої дози лозартану у незміненому вигляді та 6 % – у вигляді активного метаболіту. Період напіввиведення становить 1,5–2 години та 6–9 годин відповідно. Із сечею виводиться приблизно 35 %, із калом – приблизно 65 %.

Гідрохлоротіазид. Всмоктування гідрохлоротіазиду при пероральному прийомі відбувається швидко. Біодоступність його складає 70 %. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1,5–5 годин. Зв'язується з білками плазми він приблизно на 40%. 95% гідрохлоротіазиду виводиться нирками у незміненому вигляді. Виведення є результатом каналцевої екскреції. Період напіввиведення з організму становить від 5,6–14,8 год.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку. Лозартан – гідрохлоротіазид. Концентрації лозартану та його активного метаболіту у плазмі крові й швидкість усмоктування гідрохлоротіазиду у літніх пацієнтів з артеріальною гіпертензією значуще не різняться від даних показників у молодих пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Лозартан і його активний метаболіт не можуть бути видалені за допомогою гемодіалізу.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: жовті, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. 10 таблеток у блістері, 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Bioveeta Laboratories Pvt. Ltd.

Біовіта Лабораторіз Пвт. Лтд.

Місцезнаходження. India, B705, Vardhaman vatika, G. B. Road, Manpada, Thane (W).

Індія, B705, Валдхаман ватіка, Г.Б.Роуд, Манпада, Тейн (В).