

НД РБ

4432 - 2018

**Инструкция по медицинскому применению препарата****Лазолван® / Lasolvan®****Торговое название:** ЛАЗОЛВАН® , раствор для ингаляций 7,5 мг/мл**Международное непатентованное название:** амброксол**Лекарственная форма:** раствор для ингаляций**Состав**

1 мл раствора содержит:

*Активное вещество:* амброксола гидрохлорид 7,5 мг.*Вспомогательные вещества:* лимонной кислоты моногидрат (E330), динатрия гидрофосфат дигидрат (E339), натрия хлорид, бензалкония хлорид, вода очищенная.**Описание**

Прозрачный, бесцветный или слегка коричневатый раствор.

**Фармакотерапевтическая группа**

Отхаркивающие средства, исключая комбинации с противокашлевыми средствами. Муколитические средства. Код АТХ: R05CB06.

**Фармакологическое действие****Фармакодинамика**

Доклинические испытания показали, что амброксола гидрохлорид, активный ингредиент ЛАЗОЛВАНА, стимулирует секрецию серозного компонента бронхиального секрета. Он также повышает секрецию легочного суфракта и стимулирует цилиарную активность, что в результате вызывает снижение вязкости мокроты и улучшение её выведения (мукоцилиарный клиренс). Проведенные клинико-фармакологические исследования подтверждают улучшение мукоцилиарного клиренса. Повышение текучести мокроты и мукоцилиарный клиренс улучшают отхождение мокроты и облегчают кашель.

У пациентов с ХОБЛ, принимавших ЛАЗОЛВАН капсулы пролонгированного действия 75 мг в течение 6 месяцев, к концу 2-го месяца лечения зарегистрировано достоверное снижение обострений по сравнению с плацебо. У пациентов в группе ЛАЗОЛВАНА наблюдалось достоверное уменьшение количества дней болезни и снижение количества дней приема антибактериальных препаратов. Также в группе ЛАЗОЛВАНА по сравнению с плацебо наблюдалось статистически значимое улучшение симптомов, таких как затруднение отхождения мокроты, кашель, одышка и аускультативные симптомы.

Местный обезболивающий эффект амброксола гидрохлорида наблюдался в исследованиях, проведенных на модели глаза кролика и, вероятно, связан с блокированием препаратом натриевых каналов. Амброксола гидрохлорид *in vitro* обратимо и дозозависимо блокирует клонированные нейронные натриевые каналы.

*In vitro* было установлено, что амброксола гидрохлорид обладает противовоспалительным действием. В тестах *in vitro* он значительно снижал высвобождение цитокинов из циркулирующих и тканевых мононуклеарных и полиморфноядерных клеток.

Противовирусные свойства в исследованиях *in vitro* и на моделях животных:

Снижение репликации риновируса (RV14) было отмечено при проведении исследований *in vitro* на эпителиальных клетках трахеи человека. После предварительной обработки амброксом наблюдалось снижение репликации вируса гриппа А в дыхательных путях при проведении исследований на экспериментальных моделях мышей.

**Фармакокинетика**

*Всасывание*

Абсорбция всех пероральных форм амброксола гидрохлорида с немедленным высвобождением быстрая и достаточно полная с линейной зависимостью в терапевтическом диапазоне. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-2,5 часа после приема внутрь лекарственной формы с немедленным высвобождением и в среднем через 6,5 часов после приема лекарственной формы пролонгированного действия.

Абсолютная биодоступность после приема таблеток 30 мг составила 79 %. Относительная биодоступность капсул пролонгированного действия составила 95 % (нормализованная доза) по сравнению с суточной дозой 60 мг (30 мг два раза в день) таблеток с немедленным высвобождением.

*Распределение*

Распределение амброксола гидрохлорида из крови в ткани происходит быстро и эффективно, при этом самая высокая концентрация действующего вещества обнаруживается в легких. Объем распределения после приема внутрь составляет 552 л.

В терапевтическом диапазоне связь с белками в плазме составляет около 90 %.

*Метаболизм и выведение*

Около 30 % принятой дозы внутрь выводится в результате пресистемного метаболизма.

Метаболизм амброксола гидрохлорида происходит преимущественно в печени путем глюкуронирования и частичного расщепления до дибромантраниловой кислоты (приблизительно 10 % дозы). Исследования микросом печени человека показали, что за метаболизм амброксола гидрохлорида в дибромантраниловую кислоту отвечает CYP3A4.

В течение 3-х дней перорального приема приблизительно 6 % дозы обнаруживается в свободной форме, а около 26 % дозы появляется в моче в форме конъюгатов. Период полувыведения амброксола гидрохлорида из организма составляет 10 часов. Общий клиренс находится в диапазоне 660 мл/мин., почечный клиренс обеспечивает примерно 83 % общего клиренса.

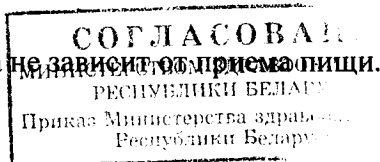
*Фармакокинетика в особых группах пациентов*

У пациентов с нарушением функции печени выведение амброксола гидрохлорида снижается, что приводит к повышению его уровня в плазме крови в 1,3-2 раза.

Фармакокинетика амброксола клинически достоверно не зависит от возраста и пола, поэтому изменения дозировки не требуется.

Биодоступность амброксола гидрохлорида не зависит от приема пищи.

**Доклинические данные по безопасности**



Амброксола гидрохлорид имеет низкий индекс острой токсичности. При повторных исследованиях дозирования, при перорально применяемых дозах 150 мг/кг/день (более 4 недель у мышей), 50 мг/кг/день (более 52 и 78 недель у крыс), 40 мг/кг/день (более 26 недель у кроликов) и 10 мг/кг/день (более 52 недель у собак) не было обнаружено заметных нежелательных реакций (NOAELs). Токсикологические исследования не выявили поражения органов-мишеней.

Исследования токсичности внутривенного гидрохлорида амброксола в дозах 4, 16 и 64 мг/кг/день у крыс и 45, 90 и 120 мг/кг/сут у собак (инфузионно 3 ч/сут) не выявили серьезной системной и пероральной токсичности, включая гистопатологию. Все нежелательные реакции были обратимыми.

В исследованиях, проведенных на крысах и кроликах с пероральным введением амброксола гидрохлорида в дозах до 3000 мг/кг/сутки и 200 мг/кг/сутки соответственно, не было выявлено эмбриотоксичности или тератогенности. Фертильность у самцов и самок крыс не была нарушена при применении доз до 500 мг/кг/сут. Доза 50 мг/кг/день была установлена как «Максимальная доза без наблюдаемых нежелательных эффектов» (NOAEL) при применении во время пери- и постнатального развития, в то время как дозы 500 мг/кг/день были умеренно токсичны для самок крыс и потомства, что проявлялось в виде задержки прибавки в весе и уменьшения количества родов.

В исследованиях генотоксичности, проведенных *in vitro* (тест Эймса и учёт хромосомных aberrаций) и *in vivo* (микронуклеарный тест на мышах) не было установлено, что амброксола гидрохлорид обладает мутагенным потенциалом.

Амброксола гидрохлорид не показал онкогенного потенциала в исследованиях канцерогенности на мышах (50, 200 и 800 мг/кг/сутки) и крысах (65, 250 и 1000 мг/кг/сутки) при введении препарата в смеси с кормом в течение 105 и 116 недель, соответственно.

### Показания к применению

Муколитическая терапия при лечении острых и хронических заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся образованием вязкой трудноотделяемой мокроты.

### Способ применения и дозировка

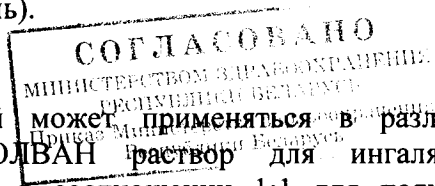
Рекомендованы следующие дозы, если врачом не назначено иное:

*Дети 5 лет и младше:* 1-2 мл раствора 1-2 раза в день (что соответствует 7,5-15 мг амброксола гидрохлорида 1-2 раза в день).

*Взрослые и дети с 6 лет:* 2-3 мл раствора 1-2 раза в день (что соответствует 15-22,5 мг амброксола гидрохлорида 1-2 раза в день).

### Способ применения

ЛАЗОЛВАН раствор для ингаляций может применяться в различных современных устройствах для ингаляций. ЛАЗОЛВАН раствор для ингаляции смешивают с физиологическим солевым раствором в соотношении 1:1 для получения оптимального увлажнения вдыхаемого воздуха.



ЛАЗОЛВАН раствор для ингаляций нельзя смешивать с хромоглициевой кислотой; а также с другими растворами, если в результате получается смесь с рН выше 6,3, например, с Эмсер соль. Повышенное значение рН может привести к выпадению свободного основания амброксола гидрохлорида в осадок или помутнению раствора.

Во время ингаляции рекомендуется дышать в обычном режиме, так как ингаляция сама по себе может спровоцировать кашель.

Перед ингаляцией раствор следует подогреть до температуры тела. Пациентам с бронхиальной астмой рекомендуется применять раствор для ингаляций после применения противоастматических препаратов.

Если при острых респираторных заболеваниях во время лечения ЛАЗОЛВАНом не происходит улучшения или наблюдается ухудшение симптомов, необходимо обратиться за консультацией к врачу.

#### **Побочное действие**

Критерии оценки частоты развития нежелательных реакций лекарственного средства: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

#### *Нарушения со стороны иммунной системы*

Редко: реакции гиперчувствительности.

Частота неизвестна: анафилактические реакции, в том числе анафилактический шок, ангионевротический отек, зуд.

#### *Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки*

Редко: сыпь, крапивница.

Частота неизвестна: тяжелые кожные реакции (включая многоформную эритему, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустилез).

#### *Нарушения со стороны нервной системы*

Часто: дисгевзия (изменение вкусовых ощущений).

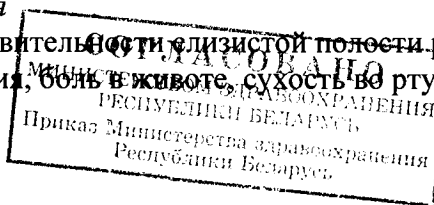
#### *Желудочно-кишечные нарушения*

Часто: тошнота, снижение чувствительности слизистой полости рта.

Нечасто: рвота, диарея, диспепсия, боль в животе, сухость во рту.

Редко: сухость в глотке.

Также отмечены случаи изжоги.



#### *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

Часто: снижение чувствительности слизистой глотки.

#### Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется

сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных препаратов.

Пациенту, если у него возникают какие-либо нежелательные реакции, рекомендуется проконсультироваться с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в инструкции по применению препарата. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу, амброксола гидрохлориду, или другим компонентам лекарственного средства.
- Серьезные нарушения со стороны печени и почек.
- Применение препарата противопоказано в случае редких наследственных заболеваний, при которых какое-либо из вспомогательных веществ может вызвать развитие либо обострение заболевания (см. раздел «Меры предосторожности»).

### Передозировка

Симптомов передозировки у человека не описано. При случайных передозировках или случаях медицинских ошибок сообщалось, что наблюдаемые симптомы соответствуют известным нежелательным реакциям при применении препарата в рекомендованных дозах и для их купирования может потребоваться проведение симптоматической терапии.

### Меры предосторожности

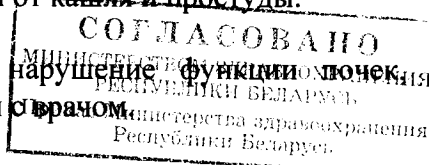
Амброксола гидрохлорид следует назначать с осторожностью пациентам с пептическими язвами.

Были получены сообщения о развитии тяжелых кожных реакций, таких как многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез у пациентов, принимающих амброксол.

Необходимо немедленно прекратить применение лекарственного средства, если проявились симптомы прогрессирующей кожной реакции (иногда связанной с развитием пузырей и поражением слизистых оболочек) и обратиться к врачу.

Большинство из этих реакций могут быть объяснены серьезностью основных заболеваний или сопутствующей терапией. Кроме того, на начальной стадии синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза (ТЭН) у пациента могут возникнуть неспецифические гриппоподобные симптомы, такие как лихорадка, озноб, ринит, кашель и боль в горле. Наличие данных симптомов может привести к неправильному симптоматическому лечению средствами от кашля и простуды.

В случае если у пациента имеется нарушение функции почек, ЛАЗОЛВАН можно использовать только после консультации с врачом.



**Важная информация о входящих в состав вспомогательных веществах**

ЛАЗОЛВАН раствор для ингаляций содержит консервант бензалкония хлорид, который после ингаляции может вызвать бронхоспазм у пациентов с повышенной чувствительностью и гиперреактивностью дыхательных путей.

#### **Фертильность, беременность и период грудного вскармливания**

##### *Беременность*

Амброксола гидрохлорид проникает через плацентарный барьер. Исследования на животных не выявили прямого или косвенного негативного влияния на течение беременности, эмбриональное/фетальное развитие, роды или постнатальное развитие. Обширный клинический опыт применения препарата позднее 28-й недели беременности не выявил никаких доказательств негативного влияния на плод. Тем не менее, рекомендуется соблюдать обычные меры предосторожности, касающиеся применения любого лекарственного средства во время беременности. В частности, применение ЛАЗОЛВАНА не рекомендуется во время первого триместра беременности.

##### *Период грудного вскармливания*

Амброксол экскретируется из организма с грудным молоком. Применение в период грудного вскармливания не рекомендуется.

##### *Фертильность*

Исследования на животных не выявили прямого или косвенного негативного влияния на фертильность.

#### **Влияние на способность управлять автомобилем и механизмами**

Не известно о случаях влияния препарата на способность управлять автомобилем и механизмами. Соответствующие исследования не проводились.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

После приема амброксола повышается концентрации антибиотиков (амоксициллин, цефуроксим, эритромицин) в бронхолегочной секреции и в слюне.

О каких-либо иных взаимодействиях с другими препаратами не сообщалось.

#### **Упаковка**

Раствор для ингаляций 7,5 мг/мл.

По 100 мл во флаконе темного стекла с капельницей из полиэтилена и навинчиваемой крышкой из полипропилена с контролем первого вскрытия. Флакон помещают в картонную пачку с инструкцией по применению и мерным стаканчиком.

#### **Условия хранения**

Не требует особых условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

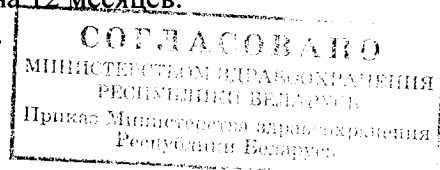
3 года.

Срок годности после первого вскрытия флакона 12 месяцев.

Не использовать по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска из аптек**

Без рецепта.



**Информация о производителе (заявителе)**

Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия,  
произведено Институт де Ангели С.Р.Л., 50066 Регелло, Прулли, 103/С, Флоренция, Италия.

**Претензии по качеству лекарственного препарата и сообщения о нежелательных реакциях направлять:**

Представительство АО «Sanofi-Aventis Groupe» Французская Республика

в Республике Беларусь (Беларусь): 220004 Минск, ул. Димитрова 5, офис 5-40, тел. (375 17) 203 33 11, [Pharmacovigilance-BY@sanofi.com](mailto:Pharmacovigilance-BY@sanofi.com)

в Республике Узбекистан (Узбекистан, Туркменистан, Таджикистан): 100015 Ташкент, ул. Ойбека, 24, офисный блок 3Д, тел.: (998 78) 147 03 45, факс.: (998 78) 147 03 47, [Uzbekistan.Pharmacovigilance@sanofi.com](mailto:Uzbekistan.Pharmacovigilance@sanofi.com)

в Республике Грузия (Грузия и Армения): 0103 Тбилиси, ул. Метехи, 22, тел.: (995 59) 533 13 36

в Республике Казахстан (Кыргызстан): А15Т6К6, г. Алматы, проспект Нурсултан Назарбаев, 187 «Б», Бизнес центр «STAR» 3й эт., тел.: +7(727) 2445096/97, факс.: +7(727) 2582596;

по вопросам к качеству препарата e-mail: [quality.info@sanofi.com](mailto:quality.info@sanofi.com);

по вопросам фармаконадзора e-mail: [Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com](mailto:Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com)

