П N014992/01-030921

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лазолван®
наименование лекарственного препарата

таблетки, 30 мг
лекарственная форма, дозировка

Дельфарм Реймс, Франция
наименование производителя, страна

Изменение № 8

030921

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Торговое название: Лазолван®	**Торговое наименование:** Лазолван®
Международное непатентованное название: амброксол	**Международное непатентованное наименование:** амброксол
Состав 1 таблетка содержит: активное вещество – амброксола гидрохлорид 30 мг; вспомогательные вещества – лактозы моногидрат 171 мг, крахмал кукурузный высушенный 36 мг, кремния диоксид коллоидный 1,8 мг, магния стеарат 1,2 мг.	**Состав** 1 таблетка содержит: действующее вещество – амброксола гидрохлорид 30 мг; вспомогательные вещества – лактозы моногидрат, крахмал кукурузный высушенный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.
Фармакологическое действие В исследованиях показано, что амброксол – активный ингредиент Лазолвана® – увеличивает секрецию в дыхательных путях. Он усиливает продукцию легочного сурфактанта и стимулирует цилиарную активность. Эти эффекты приводят к усилению тока и транспорта слизи (мукоцилиарного клиренса). Усиление мукоцилиарного клиренса улучшает	**Фармакологические свойства** ***Фармакодинамика*** В исследованиях показано, что амброксол – активное вещество препарата Лазолван®, увеличивает секрецию в дыхательных путях, снижает вязкость мокроты, усиливает продукцию легочного сурфактанта и стимулирует двигательную активность ресничек мерцательного эпителия. Эти эффекты приводят к усилению тока и

Старая редакция	Новая редакция
отхождение мокроты и облегчает кашель. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких длительная терапия Лазолваном® (на протяжении не менее 2 месяцев) приводила к значительному снижению числа обострений. Отмечалось достоверное уменьшение длительности обострений и числа дней антибиотикотерапии. **Фармакокинетика** Для всех лекарственных форм амброксола немедленного высвобождения характерна быстрая и почти полная абсорбция с линейной зависимостью от дозы в терапевтическом интервале концентраций. Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) при пероральном приеме достигается через 1-2,5 часа. Абсолютная биодоступность таблеток Лазолван® 30 мг составляет 79%. Объем распределения составляет 552 л. В терапевтическом интервале концентраций связывание с белками плазмы составляет примерно 90%. Переход амброксола из крови в ткани при пероральном применении происходит быстро. Самые высокие концентрации активного компонента препарата наблюдаются в легких. Примерно 30% принятой пероральной дозы подвергается эффекту первичного прохождения через печень. Исследования на микросомах печени человека показали, что изофермент CYP3A4 является преобладающей изоформой, ответственной за метаболизм амброксола до	транспорта слизи (мукоцилиарного клиренса), что улучшает отхождение мокроты и облегчает кашель. При совместном применении с антибиотиками (амоксициллин, цефуроксим, эритромицин, доксициклин) увеличивает их концентрацию в бронхиальном секрете. *In vitro* и в исследованиях на животных было показано, что амброксол оказывает местноанестезирующее (за счет блокирования натриевых каналов нейронов) и противовоспалительное (за счет уменьшения высвобождения цитокинов из мононуклеарных или полиморфноядерных клеток, присутствующих как в крови, так и в тканях) действия. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких длительная терапия препаратом Лазолван® (в течение 6 месяцев) приводила к значительному снижению числа и длительности обострений, а также достоверному уменьшению продолжительности применения антибиотиков, что проявлялось уже после 2 месяцев терапии. Применение препарата также вызывало статистически значимое улучшение клинических симптомов заболевания (затрудненное отхождение мокроты, кашель, одышка, патологические аускультативные признаки) в сравнении с плацебо. Таким образом, амброксол оказывает комплексное защитное действие на бронхолёгочную систему за счет

Старая редакция	Новая редакция
дибромантраниловой кислоты. Оставшаяся часть амброксола метаболизируется в печени, главным образом, путем глюкуронидации и путем частичного расщепления до дибромантраниловой кислоты (приблизительно 10% от введенной дозы), а также небольшого количества дополнительных метаболитов. Период терминального полувыведения амброксола составляет около 10 часов. Общий клиренс находится в пределах 660 мл/мин, на почечный клиренс приходится примерно 8% от общего клиренса. Методом радиоактивной метки было подсчитано, что после приема единоразовой дозы препарата в течение последующих 5 дней с мочой выделяется около 83% принятой дозы. Не обнаружено клинически значимого влияния возраста и пола на фармакокинетику амброксола, поэтому нет оснований для подбора дозировки по этим признакам.	нормализации естественной функции мукоцилиарного клиренса и протекции обострений хронических респираторных заболеваний при длительной терапии. ***Фармакокинетика*** *Всасывание* Для всех лекарственных форм амброксола немедленного высвобождения характерна быстрая и почти полная абсорбция с линейной зависимостью от дозы в терапевтическом интервале концентраций. Максимальная концентрация амброксола в плазме крови (C_{max}) при пероральном приеме достигается через 1-2,5 часа. Абсолютная биодоступность составляет 79%. Прием пищи не влияет на биодоступность амброксола. *Распределение* В терапевтическом интервале концентраций связывание с белками плазмы крови составляет примерно 90%. Амброксол быстро и в значительной степени распределяется из крови в различные ткани. Объем распределения составляет 552 л. Самые высокие концентрации активного компонента препарата наблюдаются в легких. *Метаболизм* Примерно 30 % принятой пероральной дозы подвергается эффекту первичного прохождения через печень. Амброксол метаболизируется преимущественно в печени, где происходит его глюкуронирование и расщепление (примерно 10 % от дозы) до дибромантраниловой кислоты, помимо

Старая редакция	Новая редакция
	образования некоторых второстепенных метаболитов. Исследования с использованием микросом печени человека показали, что метаболизм амброксола до дибромантраниловой кислоты происходит при участии изофермента CYP3A4. *Выведение* В течение 3 дней после перорального приема амброксола в моче обнаруживается приблизительно 6 % от принятой дозы в форме свободного соединения и примерно 26 % от дозы в форме конъюгата. Конечный период полувыведения амброксола составляет приблизительно 10 часов. Общий клиренс составляет примерно 660 мл/мин; почечный клиренс после перорального приема амброксола составляет приблизительно 8% от общего клиренса. Было установлено, что количество препарата, выделенного с мочой в течение 5 дней, составило 83% от дозы (по методу с использованием радиоактивной метки). *Особые группы пациентов* *У пациентов с нарушением функции печени* выведение амброксола замедлено, что приводит к увеличению его концентрации в плазме крови примерно в 1,3–2 раза. Поскольку амброксол обладает широким терапевтическим диапазоном, коррекция дозы не требуется. Не обнаружено клинически значимого влияния *возраста и пола* на фармакокинетику амброксола, поэтому коррекция дозы не требуется.

Изменение № 8 к Инструкции по медицинскому применению

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>Противопоказания
Повышенная чувствительность к амброксолу или другим компонентам препарата, беременность (I триместр), период лактации, детский возраст до 6 лет, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью применять Лазолван® в период беременности (II–III триместр), при почечной и/или печеночной недостаточности.</td><td>Противопоказания
Гиперчувствительность к амброксолу или другим компонентам препарата, беременность (I триместр), период грудного вскармливания, детский возраст до 6 лет, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью следует применять препарат Лазолван® при беременности (II – III триместр), при почечной и/или печеночной недостаточности.</td></tr>
<tr><td>Способ применения и дозы
Внутрь.
Детям от 6 до 12 лет: по 15 мг (½ таблетки) 2-3 раза в сутки.
Взрослым и детям старше 12 лет: по 30 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки.
При необходимости для усиления терапевтического эффекта можно назначать по 60 мг (2 таблетки) 2 раза в сутки.
Препарат принимают, запивая жидкостью.
Принимать таблетки можно независимо от приема пищи.
В случае сохранения симптомов заболевания в течение 4-5 дней от начала приема рекомендуется обратиться к врачу.</td><td>Способ применения и дозы
Внутрь
<table><tr><th>Возраст</th><th>Разовая доза</th><th>Кратность приема</th></tr><tr><td>Взрослым и детям старше 12 лет</td><td>По 30 мг (1 таблетка)</td><td>3 раза в сутки</td></tr><tr><td>При необходимости усиления терапевтического эффекта</td><td>По 60 мг (2 таблетки)</td><td>2 раза в сутки</td></tr><tr><td>Детям от 6 до 12 лет</td><td>По 15 мг (1/2 таблетки)</td><td>2-3 раза в сутки</td></tr></table>Препарат принимают, запивая жидкостью.
Принимать таблетки можно независимо от приема пищи.
Общие рекомендации по применению муколитиков
➢ Необходимо потреблять достаточное количество жидкости</td></tr>
</table>

Старая редакция	Новая редакция
	➢ Необходимо избегать совместного приема с противокашлевыми препаратами ➢ Последний прием препарата должен быть не позднее 18 часов ➢ Выполнение комплекса упражнений (дыхательная гимнастика, детский дренирующий массаж) и активное откашливание способствуют удалению разжиженной мокроты из бронхолегочных путей ***В случае сохранения симптомов заболевания в течение 4–5 дней от начала приема рекомендуется обратиться к врачу.***
Взаимодействие с другими лекарственными средствами О клинически значимых, нежелательных взаимодействиях с другими лекарственными средствами не сообщалось. Увеличивает проникновение в бронхиальный секрет амоксициллина, цефуроксима, эритромицина.	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** О клинически значимых, нежелательных взаимодействиях с другими лекарственными средствами не сообщалось. При совместном применении увеличивает проникновение в бронхиальный секрет амоксициллина, цефуроксима, эритромицина, доксициклина. Не рекомендуется одновременное применение амброксола и противокашлевых препаратов (например, кодеина), так как за счет подавления кашлевого рефлекса может возникнуть опасность скопления мокроты в просвете дыхательных путей с затруднением выделения.
Особые указания Не следует комбинировать с противокашлевыми средствами, затрудняющими выведение мокроты.	**Особые указания** Не следует комбинировать с противокашлевыми средствами, затрудняющими выведение мокроты.

Старая редакция	Новая редакция
Одна таблетка содержит 162,5 мг лактозы. В максимальной суточной дозе (4 таблетки) содержится 650 мг лактозы. У пациентов с тяжелыми поражениями кожи – синдромом Стивенса-Джонсона или токсическим эпидермальным некролизом – в ранней фазе могут появляться температура, боль в теле, ринит, кашель и воспаление горла. При симптоматическом лечении возможно ошибочное назначение муколитических средств, таких как амброксол. Имеются единичные сообщения о выявлении синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, совпавшие по времени с назначением препарата; однако причинно-следственная связь с приемом препарата отсутствует. При развитии вышеперечисленных синдромов рекомендуется прекратить лечение и немедленно обратиться за медицинской помощью. При нарушении функции почек Лазолван® необходимо применять только по рекомендации врача. Для детей младше 6 лет возможно применение других лекарственных форм Лазолвана® (сироп 15 мг/мл, раствор для приема внутрь и ингаляций).	Имеются единичные сообщения о тяжелых поражениях кожи, таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП) и многоформная экссудативная эритема, совпавшие по времени с назначением отхаркивающих препаратов, таких как Лазолван®. В большинстве случаев они могут быть объяснены тяжестью основного заболевания и/или сопутствующей терапией. У пациентов с синдромом Стивенса-Джонсона или токсическим эпидермальным некролизом в ранней фазе могут появляться температура, боль в теле, ринит, кашель и боль в горле. При симптоматическом лечении возможно ошибочное назначение «противопростудных» средств. При появлении новых поражений кожи и слизистых оболочек рекомендуется прекратить лечение амброксолом и немедленно обратиться за медицинской помощью. У пациентов с нарушением моторики бронхов и с большим количеством мокроты (например, при редко встречающемся синдроме первичной цилиарной дискинезии) препарат следует применять с осторожностью, так как он может вызывать скопление мокроты. У пациентов с нарушением функции почек или тяжёлыми заболеваниями печени препарат не следует применять без назначения врача. При приеме амброксола,

Старая редакция	Новая редакция
	как и любого лекарственного средства, которое метаболизируется в печени и выводится почками, у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени следует ожидать накопления метаболитов амброксола, образующихся в печени. Для детей младше 6 лет возможно применение других лекарственных форм препарата Лазолван® (сироп 15 мг/5 мл, раствор для приема внутрь и ингаляций). *Вспомогательные вещества* Одна таблетка содержит 171 мг лактозы. В максимальной суточной дозе (4 таблетки) содержится 684 мг лактозы. Пациентам с такими редкими врожденными заболеваниями, как непереносимость лактозы, общий дефицит лактазы или нарушение всасывания глюкозы-галактозы, не следует принимать данный препарат.
Условия отпуска из аптек: без рецепта.	**Условия отпуска** Отпускают без рецепта.

Специалист по регистрации

Безрукова Д.В.