

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

ЛАЗОЛЕКС,

розчин для ін'єкцій, 7,5 мг/мл

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Лазолекс, розчин для ін'єкцій – муколітичний лікарський засіб, який розріджує мокротиння, не збільшуючи його об'єму, і полегшує його виведення із легенів. Препарат призначають для посилення вироблення легеневого сурфактанту у недоношених дітей та новонароджених з синдромом дихальної недостатності.

Синдром дихальної недостатності – патологічний стан новонароджених, який виникає в перші години та добу після народження внаслідок незрілості легеневої тканини та пов'язаним з нею порушенням утворення сурфактанту. Сурфактант являє собою поверхнево-активний ліпопротеїновий шар, який покриває альвеолярні клітини та зменшує поверхневий натяг легенів, тобто попереджує спадіння стінок альвеол.

Сурфактант починає синтезуватися альвеолоцитами з 25-26 неділі внутрішньоутробного розвитку плоду, однак його найбільш активне утворення відбувається з 32-34 неділі, завершується до 35-36-ї неділі. Тому ризик розвитку синдрому дихальних розладів тим вище, чим менше гестаційний вік і маса тіла дитини при народженні.

В структурі ранньої неонатальної смертності синдром дихальних розладів займає 30-35 % ранньої неонатальної смертності як у доношених, так і у недоношених новонароджених. У дітей, народжених раніше 30 тижнів гестації, що не отримували пренатальної профілактики бетаметазоном або дексаметазоном, його частота становить близько 65 %, при проведенні профілактики – 35 %; у дітей, народжених на терміні гестації 30-34 тижнів: без профілактики – 25 %, при проведенні профілактики – 10 %. У дітей, що народилися при терміні гестації більше 34 тижнів, частота розвитку РДС не залежить від пренатальної профілактики і становить менше 5 %.

VI.2.2 Резюме результатів лікування

Лікарський засіб Лазолекс випускається в формі розчину для ін'єкцій. Діючою речовиною є амброксолу гідрохлорид – муколітичний засіб.

У дослідженні, яке проводилося на базі Львівської обласної клінічної лікарні у регіональному блоці інтенсивної терапії новонароджених, під спостереженням перебували 40 немовлят з синдромом дихальної недостатності, які були розділені на дві групи – основну і контрольну. 17 дітей становили основну групу – їм призначали амброксол (Лазолван), а 23 новонароджених становили контрольну групу. Одним із завдань цього дослідження було

підтвердити ефективність призначення амброксолу для поліпшення функції легенів у новонароджених з синдромом дихальної недостатності.

Сформовані групи не відрізнялися масою тіла при народженні, гестаційним віком немовлят (середній вік новонароджених на момент початку терапії амброксолом становив $23,76 \pm 16,14$ годин), важкістю загального стану протягом першої доби після транспортування, вихідними показниками ефективності оксигенації і вентиляції. Усіх дітей контрольної групи і немовлят основної групи лікували з використанням штучної вентиляції легенів.

Амброксол (Лазолван) призначали немовлятам основної групи протягом 5 днів у добовій дозі 30 мг/кг.

Перебіг синдрому дихальної недостатності у новонароджених, яким призначали амброксол, характеризували вищими показниками ефективності оксигенації та вищими показниками індексу ефективності вентиляції вже в перші 24 год після призначення амброксолу, що дало змогу запобігти важкому вторинному ураженню легенів.

Загалом вижили 12 (71 %) немовлят з основної групи проти 6 (26 %) дітей з контрольної групи, а протягом перших 7 днів життя помер 1 (6 %) новонароджений, якого лікували амброксолом, і 10 (43 %) немовлят з контрольної групи.

Використання амброксолу в комплексному лікуванні недоношених новонароджених з синдромом дихальної недостатності забезпечувало легший клінічний перебіг основного захворювання та зменшення частоти ускладнень, пов'язаних з легенеvim ураженням, що і визначило досягнення кращих загальних результатів виходжування цієї категорії новонароджених найвищого перинатального ризику.

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Відомо, що у ході багатьох доклінічних досліджень спостерігались антиоксидантні ефекти амброксолу.

Немає даних клінічних досліджень щодо виявлення антиоксидантного ефекту амброксолу.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Серйозні алергічні реакції (Підвищена чутливість (гіперчутливість) до амброксолу гідрохлориду або до інших компонентів, включаючи анафілактичні та анафілактоїдні реакції)	При застосуванні препарату можливі алергічні реакції, у тому числі, анафілактичні реакції (включаючи шок), ангіоневротичний набряк.	Застосування препарату протипоказане пацієнтам з відомою гіперчутливістю до амброксолу гідрохлориду або до інших компонентів препарату.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Важкі алергічні реакції шкіри та слизових оболонок (Тяжкі ураження шкіри, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла))	Дуже рідко розвиваються тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона або синдром Лайєлла (токсичний епідермальний некроліз (ТЕН)), що іноді виникали на тлі застосування амброксолу. Більшість цих випадків пов'язані з основним захворюванням або з одночасним застосуванням іншого препарату. При появі будь-яких змін з боку шкіри або слизових оболонок застосування амброксолу слід припинити та негайно звернутися до лікаря.
Тяжкі захворювання печінки	Амброксолу гідрохлорид метаболізується головним чином у печінці шляхом глюкуронідації та меншою мірою шляхом розщеплення до дибромантранілової кислоти. При тяжких захворюваннях печінки кліренс амброксолу зменшується на 20-40%. Лазолекс, розчин для ін'єкцій, слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушеннями функції нирок або тяжким захворюванням печінки (а саме – інтервал між застосуванням слід збільшити або дозу слід зменшити).
Тяжкі порушення функції нирок	При тяжких порушеннях функції нирок можливе накопичення метаболітів амброксолу, а саме дибромантранілової кислоти та глюкуронідів. При застосуванні амброксолу, як і будь-якої діючої речовини, яка метаболізується в печінці, а потім виводиться нирками, накопичення метаболітів, які утворюються в печінці, спостерігається у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. Лазолекс, розчин для ін'єкцій, слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушеннями функції нирок або тяжким захворюванням печінки (а саме

	– інтервал між застосуванням слід збільшити або дозу слід зменшити).
Порушення бронхіальної моторики та посилена секреція слизу (наприклад, таке рідкісне захворювання як первинна цилиарна дискінезія)	Амброксол може підсилювати секрецію слизу. Лазолекс, розчин для ін'єкцій, слід застосовувати з обережністю при порушенні бронхіальної моторики та посиленій секретії слизу (наприклад, при такому рідкісному захворюванні, як первинна цилиарна дискінезія).
Однотиме застосування з лікарськими засобами, що пригнічують кашель	Однотиме застосування Лазолексу, розчину для ін'єкцій, та засобів, що пригнічують кашель, може призвести до надмірного накопичення слизу внаслідок пригнічення кашльового рефлексу. Тому така комбінація можлива тільки після ретельної оцінки лікарем співвідношення очікуваної користі та можливого ризику при застосуванні.
Однотимий прийом з антибіотиками (амоксицилін, доксициклін, цефуросим, еритроміцин)	Після застосування амброксолу гідрохлориду підвищується концентрація антибіотиків (амоксициліну, цефуросиму, еритроміцину) у бронхолегеновому секреті та у мокротинні. Однотимий прийом з антибіотиками (амоксицилін, доксициклін, цефуросим, еритроміцин) призводить до збільшення їх концентрації у легеновій тканині.
Несумісність при змішуванні з іншими розчинами	Не слід змішувати з іншими розчинами, це призводить до утворення сумішей з рівнем рН більше 6,3, а також можливе випадіння в осад амброксолу гідрохлориду у вигляді вільної основи внаслідок підвищення рівня рН. Лазолекс не слід змішувати з будь-якими лікарськими засобами, крім фізіологічного розчину або розчину Рінгера (зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози»).

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Антиоксидантний ефект амброксолу	У ході багатьох доклінічних досліджень спостерігались антиоксидантні ефекти амброксолу. Немає даних клінічних досліджень щодо виявлення антиоксидантного ефекту амброксолу.

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

Для всіх лікарських засобів є інструкції для їх медичного застосування, що містять інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6 План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Проведення нових досліджень не планується.

Не надається.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Не надається.