

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФРІВЕЙ® КОМБІ

(FREEWAY COMBI)

Склад:

діючі речовини: фенотеролу гідробромід, іпратропію бромід;

1 мл розчину містить: фенотеролу гідроброміду – 0,5 мг; іпратропію броміду – 0,261 мг, що еквівалентно іпратропію броміду безводному – 0,25 мг;

допоміжні речовини: бензалконію хлорид, динатрію едетат, натрію хлорид, кислота хлористоводнева розведена, вода очищена.

Лікарська форма. Розчин для інгаляцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група. Препарати для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів. Адренергічні засоби в комбінації з антихолінергічними засобами.

Код АТХ R03A L01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фрівей® Комбі містить два активні бронхолітичні інгредієнти: іпратропію бромід, що проявляє антихолінергічний ефект, та фенотеролу гідробромід, який є бета-адреноміметиком.

Іпратропію бромід є четвертинною амонієвою сполукою з антихолінергічними (парасимпатолітичними) властивостями. Він інгібує вагусні рефлексі за рахунок антагоністичної взаємодії з ацетилхоліном, медіатором, який забезпечує передачу імпульсу блукаючого нерва. Антихолінергічні засоби запобігають підвищенню внутрішньоклітинної концентрації Са, що виникає в результаті взаємодії ацетилхоліну з мускариновими рецепторами гладкої мускулатури. Вивільненню Са сприяє інша система медіаторів, яка складається з IP3 (трифосфату інозиту) та DAG (діацилгліцеролу).

Розширення бронхів після інгаляційного введення іпратропію броміду зумовлено переважно місцевою специфічною дією препарату, що не є системною.

Фенотеролу гідробромід – це прямий симпатоміметик, який у терапевтичному діапазоні селективно стимулює бета₂-адренорецептори. При застосуванні вищих доз відбувається стимуляція бета₁-адренорецепторів. Зв'язування бета₂-адренорецепторів за допомогою активуючого Gs-протеїну призводить до активації аденілатциклази. При підвищенні рівня циклічної АМФ відбувається активація протеїнкінази А та фосфорилування відповідних білків у гладком'язових клітинах. У свою чергу, це призводить до фосфорилування кінази легкого ланцюга міозину, блокування гідролізу фосфоінозитиду та відкриття великих кальційзалежних калієвих каналів.

Фенотеролу гідробромід спричиняє релаксацію бронхіальних і судинних гладких м'язів та захищає від стимуляторів бронхоконстрикції, таких як гістамін, метахолін, від холодного повітря та алергенів (реакції негайного типу). Після одноразового прийому фенотерол блокує вивільнення бронхоконстрикторних та прозапальних медіаторів зі стовбурових клітин. Надалі після прийому фенотеролу в дозі 0,6 мг відзначено покращення мукоциліарного кліренсу.

При вищій концентрації фенотеролу у плазмі крові, яка частіше досягається при пероральному застосуванні або навіть при внутрішньовенному введенні, відзначено зниження скоротності матки. Також при застосуванні високих доз можлива метаболічна дія препарату: ліполіз, глікогеноліз, гіперглікемія та гіпокаліємія, остання спричиняється підвищенням К захоплення, особливо у скелетному м'язі. Бета-адренергічні впливи фенотеролу на серце, у тому числі підвищення серцевого ритму та частоти серцевих скорочень, пов'язані з судинними ефектами фенотеролу, стимуляцією бета₂-адренорецепторів серця, а при супратерапевтичних дозах – стимуляцією бета₁-адренорецепторів. Як і з іншими бета-адренергічними агентами спостерігається подовження QTc. Для фенотеролу у формі дозованого аерозолу ці показники є дискретними та спостерігаються при дозах, що вищі за рекомендовані. Однак системний вплив фенотеролу (розчин для інгаляцій) після застосування за допомогою небулайзера може бути вищим, аніж при застосуванні рекомендованих доз дозованого аерозолу. Клінічна значущість цього не встановлена. Небажаним ефектом, що найчастіше спостерігається для бета-міметиків, є тремор. На відміну від впливу на бронхіальні гладкі м'язи, системні ефекти бета-міметиків на скелетні м'язи є приводом до розвитку толерантності.

При одночасному застосуванні двох активних бронходилататорів розширення бронхів відбувається шляхом реалізації двох різних фармакологічних механізмів. Таким чином, дві активні речовини чинять комбіновану спазмолітичну дію на бронхіальні м'язи, що дає змогу широко застосовувати їх при захворюваннях бронхолегеневого апарату, пов'язаних з порушенням прохідності дихальних шляхів. Для ефективної комбінованої дії потрібна дуже невелика кількість бета-міметіку, яка має забезпечити можливість індивідуального підбору дози та зменшення кількості побічних ефектів.

Фармакокінетика.

Терапевтичний ефект комбінації іпратропію броміду та фенотеролу гідроброміду проявляється шляхом місцевого впливу на дихальні шляхи. Тому фармакокінетика бронходилатації не пов'язана з фармакокінетикою активних інгредієнтів препарату.

Після інгаляції приблизно 10–39 % дози препарату загалом осідає в легенях залежно від форми випуску, методики інгаляції та пристрою, а решта залишається на наконечнику інгалятора, у роті та верхній частині дихальних шляхів (ротоглотці).

Немає доказів того, що фармакокінетика комбінації обох інгредієнтів відрізняється від фармакокінетики моносубстанцій.

Фенотеролу гідробромід. Частина препарату, що ковтається, головним чином метаболізується до сульфатних кон'югатів. Абсолютна біодоступність після перорального прийому низька (приблизно 1,5 %).

Після внутрішньовенного введення частки вільного фенотеролу та кон'югованого фенотеролу у добовій сечі досягають відповідно 15 % та 27 % введеної дози. Після інгаляції із застосуванням дозованого аерозолу приблизно 1 % інгальованої дози виводиться у добовій сечі у формі вільного фенотеролу. Відповідно до цього встановлено, що загальна системна біодоступність інгальованих доз фенотеролу гідроброміду становить 7 %.

Кінетичні параметри, які характеризують диспозицію фенотеролу, розраховували відповідно до концентрації фенотеролу у плазмі після внутрішньовенного введення. Після внутрішньовенного введення показники «концентрація у плазмі-час» можна описати за трикамерною моделлю, де термінальний період напіввиведення становить приблизно 3 години. За цією трикамерною моделлю очікуваний об'єм розподілу фенотеролу у стабільному стані (V_{dss}) становить приблизно 189 л ($\approx 2,7$ л/кг).

Приблизно 40 % препарату зв'язується з протеїнами плазми крові. Доклінічні дослідження на тваринах показали, що фенотерол та його метаболіти проходять крізь гематоенцефалічний бар'єр. Загальний кліренс фенотеролу становить 1,8 л/хв, а нирковий кліренс – 0,27 л/хв.

Під час дослідження балансу екскреції загальний нирковий кліренс (2 дні) радіоактивного препарату (у т. ч. материнської сполуки та усіх метаболітів) становив 65 % дози після внутрішньовенного введення, а загальний рівень радіоактивності у калі становив 14,8 % дози. Після перорального прийому загальний рівень радіоактивності у сечі становив приблизно 39 % дози, а загальний рівень радіоактивності у калі – 40,2 % дози упродовж 48 годин.

Іпратропію бромід. Кумулятивна ниркова екскреція (0–24 години) іпратропію (материнської сполуки) становила приблизно 46 % дози після внутрішньовенного введення, менше 1 % після перорального прийому та приблизно 3–13 % після інгаляційного застосування за допомогою дозованого інгалятора. З огляду на ці дані можна стверджувати, що загальна системна біодоступність після перорального та інгаляційного прийому іпратропію броміду становить за підрахунками 2 % та 7–28 % відповідно. Отже, частина дози іпратропію броміду, що ковтається, значно не позначиться на системному впливі.

Кінетичні параметри, що характеризують диспозицію іпратропію, розраховані на основі його концентрації після внутрішньовенного введення. Спостерігається швидке двофазне зниження концентрації препарату у плазмі крові. Очікуваний об'єм розподілу у стабільному стані (V_{dss}) становить приблизно 176 л ($\approx 2,4$ л/кг). Препарат у мінімальній кількості (менше 20 %) зв'язується з білками плазми. Доклінічні дослідження на тваринах вказують на те, що четвертинний амін іпратропій не проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Період напіввиведення в кінцевій елімінаційній фазі становить приблизно 1,6 години. Загальний кліренс іпратропію становить 2,3 л/хв, нирковий кліренс – 0,9 л/хв. Після

внутрішньовенного застосування приблизно 60 % дози метаболізується, імовірно, переважно у печінці шляхом окислення.

У ході дослідження балансу екскреції загальний нирковий кліренс (6 днів) радіоактивного препарату (у т. ч. материнської сполуки та усіх метаболітів) становив 72,1 % дози після внутрішньовенного введення, 9,3 % після перорального прийому та 3,2 % після інгаляційного застосування. Загальний рівень радіоактивності у калі становив 6,3 % дози після внутрішньовенного введення, 88,5 % після перорального прийому та 69,4 % після інгаляційного застосування. Основним шляхом виведення радіоактивного препарату після внутрішньовенного введення є нирки. Період напіввиведення при елімінації радіоактивного препарату (материнської сполуки та усіх метаболітів) становить 3,6 години. Зв'язування основних метаболітів у сечі з мускариновими рецепторами є незначним, і метаболіти слід вважати неефективними.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика та симптоматичне лікування хронічних обструктивних порушень прохідності дихальних шляхів: алергічна і неалергічна (ендогенна) бронхіальна астма; астма, спричинена фізичним навантаженням, та хронічний обструктивний бронхіт з емфіземою та без емфіземи.

При довготривалій терапії необхідно призначати супутню протизапальну терапію.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до фенотеролу гідроброміду, атропінподібних речовин або до інших компонентів препарату; гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія, тахіаритмія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Хронічне супутнє застосування Фрівей® Комбі з іншими антихолінергічними препаратами не вивчалось і тому не рекомендується.

Одночасне призначення нижчезазначених лікарських засобів/класів лікарських засобів може вплинути на ефективність застосування Фрівей® Комбі.

Посилення ефекту та/або підвищення ризику побічних реакцій:

- інші бета-адренергічні засоби (всі шляхи введення);
- інші антихолінергічні засоби (всі шляхи введення);
- ксантинові похідні (наприклад теофілін);
- протизапальні засоби (кортикостероїди);
- інгібітори моноаміноксидази;

- трициклічні антидепресанти;
- галогенізовані вуглеводні анестетики (наприклад галотан, трихлоретилен та енфлуран).
Особливо вони можуть посилювати вплив на серцево-судинну систему.

Зниження ефекту:

- одночасне призначення бета-блокаторів.

Інші можливі взаємодії

Гіпокаліємія, пов'язана із застосуванням бета-міметиків, може бути посилена одночасним призначенням ксантинових похідних, кортикостероїдів та діуретиків. Цьому факту слід приділяти особливу увагу при лікуванні пацієнтів з тяжкими порушеннями прохідності дихальних шляхів.

Гіпокаліємія може призводити до підвищення ризику виникнення аритмій у пацієнтів, які одержують дигоксин. Крім того, гіпоксія може посилювати негативний вплив гіпокаліємії на серцевий ритм. У подібних випадках рекомендовано проводити моніторинг рівня калію у крові.

Ризик гострого нападу глаукоми (див. розділ «Особливості застосування») підвищується як при потраплянні в очі розпиленого іпратропію, так і при застосуванні в комбінації з бета₂-агоністами.

Також лікування Фрівей® Комбі може зменшити гіпоглікемічний ефект антидіабетичних лікарських засобів. Однак це очікується лише при високих дозах, що зазвичай застосовують для системного введення (у формі таблеток або ін'єкцій/інфузій).

Якщо планується застосування інгаляційних анестетиків, слід взяти до уваги, що необхідно припинити застосування фенотеролу щонайменше за 6 годин до початку анестезії.

Особливості застосування.

У разі гострого диспное (утруднення дихання), що швидко прогресує, слід негайно звернутися до лікаря.

Як і інші інгаляційні лікарські засоби, Фрівей® Комбі може спричинити парадоксальний бронхоспазм, який може бути небезпечним для життя. У разі виникнення парадоксального бронхоспазму застосування лікарського засобу Фрівей® Комбі потрібно припинити і замінити альтернативною терапією.

Стани, при яких Фрівей® Комбі слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення ризик/користь, особливо якщо доза вища за рекомендовану:

- недостатньо контрольований перебіг цукрового діабету;
- нещодавно перенесений інфаркт міокарда;
- міокардит;
- тяжкі органічні захворювання серця або судин (особливо у разі наявності тахікардії);
- гіпертиреоз;
- феохромоцитома;
- застосування серцевих глікозидів;
- тяжка та нелікована артеріальна гіпертензія;

- аневризма.

При застосуванні симпатоміметичних лікарських препаратів, включаючи Фрівей® Комбі, можуть спостерігатися серцево-судинні ефекти. Постмаркетингові дані та публікації свідчать про поодинокі випадки ішемії міокарда, пов'язаної з бета-агоністами. Пацієнтів з основним захворюванням – тяжкою серцевою хворобою (наприклад з ішемічною хворобою серця, аритмією або тяжкою серцевою недостатністю), які отримують Фрівей® Комбі, необхідно попередити, щоб вони звернулися за медичною допомогою при відчутті болю в грудній клітці або при інших симптомах погіршення роботи серця. Необхідно приділяти увагу оцінці таких симптомів, як диспное та біль у грудній клітці, оскільки вони можуть бути дихального або серцевого походження.

Фрівей® Комбі, як і інші антихолінергічні засоби, слід з обережністю застосовувати:

- пацієнтам зі схильністю до розвитку закритокутової глаукоми;
- пацієнтам з наявною обструкцією сечовивідних шляхів (наприклад із доброякісною гіперплазією передміхурової залози або інтравезикальною обструкцією);
- пацієнтам з нирковою недостатністю;
- пацієнтам з печінковою недостатністю.

Є повідомлення про окремі випадки ускладнень з боку органів зору (таких як мідріаз, підвищення внутрішньоочного тиску, закритокутова глаукома, біль в очах), що виникали у результаті потрапляння в око аерозолі іпратропію броміду або його комбінації з бета₂-агоністами.

Увага! Пацієнтів слід докладно інструктувати щодо правил використання Фрівей® Комбі, розчину для інгаляцій. Необхідно дотримуватись обережності, щоб уникнути потрапляння препарату в очі.

Ознаки гострого нападу закритокутової глаукоми включають:

- біль в очах або дискомфорт;
- нечіткий зір;
- відчуття появи ореолу;
- відчуття появи кольорових плям перед очима;
- почервоніння ока у вигляді кон'юнктивальної або корнеальної гіперемії.

При появі вищезазначених симптомів у будь-якому поєднанні слід почати лікування очними краплями, які сприяють звуженню зіниці, та негайно звернутися за спеціалізованою медичною допомогою.

Хворі на муковісцидоз можуть бути більш схильними до розвитку порушень моторики шлунково-кишкового тракту при застосуванні препарату.

Тривале застосування.

· Пацієнтам з бронхіальною астмою Фрівей® Комбі слід застосовувати лише у разі потреби. Пацієнтам з легкими формами ХОЗЛ лікування «на вимогу» (симптоматичне лікування) може бути більш доцільним, ніж регулярне застосування.

· Слід пам'ятати про необхідність застосування або посилення протизапальної терапії для контролю за запальним процесом дихальних шляхів та для запобігання погіршенню

контролю за захворюванням у пацієнтів, хворих на бронхіальну астму або зі стероїдозалежними формами ХОЗЛ.

Регулярне застосування збільшених доз препарату, що містить бета₂-агоністи, наприклад Фрівей® Комбі, для купірування симптомів бронхіальної обструкції може спричинити погіршення контролю за перебігом захворювання.

У разі посилення бронхіальної обструкції просте збільшення протягом тривалого часу дози бета₂-агоністів, у тому числі Фрівей® Комбі, понад рекомендовану не тільки не виправдане, а й небезпечне. Для запобігання погіршенню перебігу захворювання, що загрожує життю, слід розглянути питання про перегляд плану лікування пацієнта та адекватну протизапальну терапію інгаляційними кортикостероїдами.

Повідомлялося про декілька випадків підвищення ризику серйозних ускладнень основного захворювання, а також про летальні випадки при тривалому лікуванні бронхіальної астми надмірно високими дозами інгаляційних бета₂-симпатоміметиків без достатньої протизапальної терапії. Причинно-наслідковий зв'язок не був повністю пояснений. Однак адекватна протизапальна терапія має життєво важливе значення.

Інші симпатоміметичні бронходилататори слід призначати одночасно із Фрівей® Комбі тільки під медичним наглядом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Через терапію високими дозами бета₂-агоністів може виникнути потенційно серйозна гіпокаліємія (див. розділ «Передозування»). При низькому початковому рівні калію в крові рекомендовано проводити контроль рівнів калію в крові. Можливе підвищення рівня глюкози в крові. Тому слід контролювати рівень глюкози у пацієнтів із цукровим діабетом.

У рідкісних випадках після прийому Фрівей® Комбі можуть відразу розвинути такі реакції гіперчутливості, як кропив'янка, ангіоневротичний набряк, висипання, бронхоспазм, ротоглотковий набряк і алергічні реакції.

Препарат містить консервант бензалконію хлорид та стабілізатор динатрію едетат. Зазначені компоненти можуть спричинити бронхоспазм у пацієнтів з гіперреактивними дихальними шляхами.

Застосування Фрівей® Комбі може призвести до позитивних результатів аналізів на допінг.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Доклінічні дані не виявили негативного впливу фенотеролу та іпратропію на вагітність. Проте необхідно дотримуватися звичайних застережних заходів у зв'язку із застосуванням ліків у період вагітності. Слід враховувати інгібуючий вплив фенотеролу на скорочувальну функцію матки. Застосування бета₂-симпатоміметиків наприкінці вагітності або у високих дозах може негативно вплинути на немовля (тремор, тахікардія, коливання рівня глюкози в крові, гіпокаліємія).

Фенотеролу гідробромід проникає у грудне молоко. Дані про проникнення іпратропію у грудне

молоко відсутні. Малоймовірно, що іпратропій може надійти у значній кількості до немовляти, особливо якщо приймати його інгаляційно. Слід з обережністю призначати Фрівей® Комбі жінкам, які годують груддю.

Дані щодо впливу на фертильність при застосуванні іпратропію броміду та фенотеролу гідроброміду в комбінації та окремо відсутні. Доклінічні дослідження з індивідуальними компонентами – іпратропію бромідом та фенотеролу гідробромідом – показали відсутність небажаних впливів на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень не проводили. Пацієнтів слід попередити про імовірність появи небажаних реакцій, таких як запаморочення, тремор, порушення акомодатії, мідріаз та нечіткість зору, при застосуванні Фрівей® Комбі. Слід дотримуватися обережності при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. У разі виникнення будь-якої з небажаних реакцій пацієнту слід уникати потенційно небезпечної діяльності.

Спосіб застосування та дози.

Тільки для інгаляції за допомогою небулайзера.

Лікування слід розпочинати і проводити під наглядом лікаря, наприклад, в умовах стаціонару.

Лікування в домашніх умовах після консультації з досвідченим лікарем може бути рекомендовано пацієнтам, яким застосування низькодозованих бета-агоністів швидкої дії було недостатнім для полегшення стану. Лікування вдома також може бути рекомендоване пацієнтам, що потребують використання небулайзера з інших причин (наприклад через проблеми із застосуванням аерозолів), або через необхідність отримання вищих доз для пацієнтів, обізнаних з правилами користування небулайзером. Терапію завжди слід починати з найменшої рекомендованої дози.

Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від тяжкості гострого епізоду.

Застосування препарату слід припинити, коли досягнуто полегшення симптомів.

Розчин для інгаляцій призначений лише для інгаляції за допомогою відповідного небулайзера, і його не можна приймати перорально.

Для застосування рекомендовану дозу необхідно розвести фізіологічним розчином (0,9 %) до кінцевого об'єму 3–4 мл. 1 мл розчину для інгаляцій Фрівей® Комбі містить 20 крапель.

Розведений готовий для застосування розчин слід вдихати, доки не буде досягнуто достатнього полегшення симптомів.

Розведений готовий до застосування розчин повинен бути свіжоприготовленим щоразу перед використанням. Готовий для застосування розчин має бути використаний одразу після приготування; будь-які залишки розведеного розчину необхідно знищувати. Пацієнти повинні дотримуватися інструкцій виробника небулайзера.

Розчин, призначений для застосування за допомогою небулайзера, рекомендується вдихати розпиленням через мундштук. За відсутності мундштука слід користуватися маскою, яка щільно прилягає до обличчя. Пацієнти зі схильністю до розвитку глаукоми повинні особливо ретельно піклуватися про захист очей.

Розчин для інгаляцій Фрівей® Комбі можна застосовувати за допомогою різних моделей небулайзерів. Загальна доза та доза, яка досягає легень, залежить від небулайзера, що використовується, і може бути вищою, ніж при застосуванні аерозолі комбінації іпратропію броміду та фенотеролу гідроброміду, залежно від ефективності приладу.

Рекомендовані режими дозування

Дорослі та діти віком від 12 років

Невідкладне лікування раптових нападів бронхоспазму.

Залежно від тяжкості гострого нападу слід застосовувати 1,0-2,5 мл Фрівей® Комбі після розбавлення фізіологічним розчином до об'єму 3-4 мл.

У винятково тяжких випадках можна застосовувати до 4 мл Фрівей® Комбі після розбавлення фізіологічним розчином до об'єму 3-4 мл.

Для профілактики астми, спричиненої фізичним навантаженням, або передбачуваного алергічного контакту слід застосовувати 0,1-0,2 мл Фрівей® Комбі, розведеного 2-3 мл фізіологічного розчину, якщо можливо, за 10-15 хвилин до інциденту.

Діти віком 6-12 років

Невідкладне лікування гострих нападів астми.

Залежно від тяжкості гострого нападу та віку пацієнта слід застосовувати 0,5-2,0 мл Фрівей® Комбі після розбавлення фізіологічним розчином до об'єму 3-4 мл.

Для профілактики астми, що викликана фізичним навантаженням, або передбачуваного алергічного контакту застосовують 0,1-0,2 мл Фрівей® Комбі, розведеного 2-3 мл фізіологічного розчину, якщо можливо, за 10-15 хвилин до інциденту.

Діти віком до 6 років (з масою тіла менше 22 кг)

З огляду на те, що інформація про застосування препарату цій віковій групі обмежена, рекомендується застосовувати препарат у нижчезазначеній дозі лише за умови медичного нагляду за станом пацієнта:

0,1 мл на 1 кг маси тіла (максимум до 0,5 мл) на одну дозу після розбавлення фізіологічним розчином до об'єму 3-4 мл.

Розчин для інгаляцій Фрівей® Комбі не можна розводити дистильованою водою.

Фрівей® Комбі придатний для супутніх інгаляцій з амброксом в інгаляційній та пероральній лікарських формах.

Діти.

Фрівей® Комбі застосовують у педіатричній практиці. Дітям віком до 6 років препарат призначають тільки за умови медичного нагляду за станом пацієнта.

Передозування.

Симптоми

Залежно від тривалості передозування можуть спостерігатися такі побічні реакції, типові для бета₂-адренергічних засобів: припливи, легке запаморочення, головний біль, тахікардія, прискорене серцебиття, аритмія, артеріальна гіпотензія або навіть шок, артеріальна гіпертензія, неспокій, біль у грудній клітці, збудження, можлива екстрасистолія та сильний тремор у пальцях, а також у всьому тілі. Може розвинутися гіперглікемія.

Можливі скарги з боку шлунково-кишкового тракту, у тому числі нудота та блювання, особливо після перорального передозування.

При застосуванні фенотеролу у дозах, вищих за рекомендовану за показаннями для застосування Фрівей® Комбі, спостерігалися метаболічний ацидоз, а також гіпокаліємія.

Симптоми передозування іпратропію броміду (відчуття сухості у роті, порушення візуальної акомодатії) є слабкими через дуже низьку системну доступність іпратропію, що вдихається.

Терапія.

Лікування Фрівей® Комбі має бути припинено. Слід врахувати кислотно-лужний баланс та електролітний моніторинг.

Введення седативних засобів, транквілізаторів, у тяжких випадках – інтенсивна терапія, що включає госпіталізацію. Як специфічні антидоти для фенотеролу можна застосовувати блокатори бета-адренорецепторів (бажано бета₁-селективні); однак необхідно брати до уваги можливе підвищення бронхіальної обструкції під впливом бета-блокаторів та ретельно підбирати дозу для пацієнтів, що хворіють на бронхіальну астму або ХОЗЛ, через ризик розвитку гострого бронхоспазму, який може бути летальним.

Рекомендовано здійснювати контроль серцевої діяльності, а саме ЕКГ.

Побічні реакції.

Більшість нижчезазначених небажаних ефектів можна пояснити антихолінергічними та бета-адренергічними властивостями Фрівей® Комбі.

Побічні реакції на препарат виявлено на основі даних, отриманих під час клінічних досліджень та фармаконагляду у період застосування препарату після його реєстрації.

Частота випадків відповідно до Конвенції MedDRA: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); поодинокі ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); рідкісні ($< 1/10000$); невідомо (не

можна визначити за наявними даними).

З боку імунної системи: поодинокі – анафілактичні реакції*, гіперчутливість*; невідомо – пурпура.

З боку обміну речовин, метаболізму: поодинокі – гіпокаліємія; рідкісні – підвищення рівня глюкози в крові.

З боку психіки: нечасто – знервованість; поодинокі – ажитація, психічні зміни.

Психічні порушення проявляються підвищеною збудливістю, гіперактивною поведінкою, розладами сну та галюцинаціями. Це спостерігалось головним чином у дітей віком до 12 років.

З боку нервової системи: нечасто – головний біль, тремор, запаморочення; невідомо – гіперактивність.

З боку органів зору: поодинокі – глаукома*, підвищення внутрішньоочного тиску*, порушення акомодатії*, мідріаз*, нечіткість зору*, біль в очах*, набряк рогівки*, кон'юнктивальна гіперемія*, поява ореолу перед очима*.

З боку серцево-судинної системи: нечасто – тахікардія, прискорене серцебиття; поодинокі – аритмії, фібриляція передсердь, суправентрикулярна тахікардія*, ішемія міокарда*; невідомо – ангінальний біль, вентрикулярна екстрасистолія.

З боку дихальної системи: часто – кашель; нечасто – фарингіт, дисфонія; поодинокі – бронхоспазм, подразнення горла, фарингеальний набряк, ларингоспазм*, парадоксальний бронхоспазм (спричинений інгаляцією)*, сухість у горлі*; невідомо – місцеве подразнення.

З боку травної системи: нечасто – нудота, блювання, сухість у роті; поодинокі – стоматит, глосит, порушення моторики шлунково-кишкового тракту**, діарея, запор*, набряк слизової оболонки ротової порожнини*, печія.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: поодинокі – кропив'янка, висипання, свербіж, ангіоедема*, петехії, гіпергідроз*.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: поодинокі – м'язова слабкість, м'язовий спазм, міалгія.

З боку сечовидільної системи: поодинокі – затримка сечі.

Результати дослідження: нечасто – підвищення систолічного артеріального тиску; поодинокі – зниження діастолічного артеріального тиску, тромбоцитопенія.

* Побічні явища, що не спостерігалися під час будь-якого клінічного дослідження препарату. Частота вказана за верхньою межею 95 % довірчого інтервалу, розрахованого за загальною кількістю пацієнтів, які отримали лікування, відповідно до Інструкції ЄС щодо складання Короткої характеристики лікарського засобу (3/4968 = 0,00060, що означає «поодинокі» явища).

**** Особливо хворі на муковісцидоз можуть бути більш схильними до розвитку порушень моторики шлунково-кишкового тракту при застосуванні інгаляційних антихолінергічних компонентів (які містяться у препараті Фрівей® Комбі).**

Як і інші лікарські засоби для інгаляційної терапії, Фрівей® Комбі може спричинити симптоми місцевого подразнення. Найпоширенішими побічними ефектами, виявленими під час клінічних досліджень, були кашель, відчуття сухості у роті, головний біль, тремор, фарингіт, нудота, запаморочення, дисфонія, тахікардія, прискорене серцебиття, блювання, підвищення систолічного артеріального тиску та нервозність.

Термін придатності. 2 роки.

Термін придатності після першого відкриття флакону 6 місяців.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Не потрібні спеціальні умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 20 мл або 25 мл у флаконі. По 1 флакону у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

