# ІНСТРУКЦІЯ

**для медичного застосування лікарського засобу**

**ФРІВЕЙ® КОМБІ НЕБУЛА**

**(FREEWAY COMBI NEBULA)**

***Склад:***

*діючі речовини:* іпратропію бромід, фенотеролу гідробромід;

1 мл розчину містить: іпратропію броміду 0,1305 мг, що еквівалентно іпратропію броміду безводному 0,125 мг; фенотеролу гідроброміду 0,3125 мг;

*допоміжні речовини:* натрію хлорид; 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої; вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для інгаляцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора безбарвна рідина.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на респіраторну систему. Засоби для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів. Адренергічні препарати для інгаляційного застосування. Адренергічні засоби в комбінації з антихолінергічними засобами, включаючи потрійні комбінації з кортикостероїдами. Фенотерол та іпратропію бромід.

Код АТХ R03AL01.

***Фармакологічні властивості***

*Фармакодинаміка*

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

Іпратропію бромід є четвертинною амонієвою сполукою з антихолінергічними (парасимпатолітичними) властивостями. Він інгібує вагусні рефлекси за рахунок антагоністичної взаємодії з ацетилхоліном, медіатором, який забезпечує передачу імпульсу блукаючого нерва. Антихолінергічні засоби запобігають підвищенню внутрішньоклітинної концентрації Ca , що виникає в результаті взаємодії ацетилхоліну з

мускариновими рецепторами гладкої мускулатури. Вивільненню Ca сприяє інша система медіаторів, яка складається з IP3 (трифосфату інозитолу) 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 $\beta_2$-адренорецептори. При застосуванні вищих доз відбувається стимуляція $\beta_1$-адренорецепторів. Зв'язування $\beta_2$-адренорецепторів за допомогою активуючого Gs-протеїну призводить до активації аденілатциклази. При підвищенні рівня циклічного АМФ [аденозинмонофосфату] відбувається активація протеїнкінази А та фосфорилювання відповідних білків у гладком'язових клітинах. У свою чергу, це призводить до фосфорилювання 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 зумовлена посиленням захоплення іонів K, особливо у скелетних м'язах. Бета-адренергічні впливи фенотеролу на серце, у тому числі підвищення серцевого ритму та частоти серцевих скорочень, пов'язані зі судинними ефектами фенотеролу, стимуляцією $\beta_2$-адренорецепторів серця, а при супратерапевтичних дозах — стимуляцією $\beta_1$-адренорецепторів. Як і з іншими бета-адренергічними агентами, спостерігається подовження QTc. Для фенотеролу у формі дозованого аерозолю 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 аерозолю. Клінічна значущість цього не встановлена. Найчастішим небажаним ефектом бета-міметиків є тремор. На відміну від впливу на бронхіальні гладкі м'язи, системні ефекти бета-міметиків на скелетні м'язи сприяють 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-міметика, яка має забезпечити можливість індивідуального підбору дози та зменшення кількості побічних ефектів.

*Фармакокінетика*

Терапевтичний ефект комбінації іпратропію броміду та фенотеролу гідроброміду проявляється місцевим впливом на дихальні шляхи. Тому фармакокінетика бронходилатації не пов'язана з фармакокінетикою активних інгредієнтів лікарського засобу.

Після інгаляції приблизно 10–39 % дози препарату в цілому осідає у 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 добовому об'ємі сечі досягають відповідно 15 % та 27 % введеної дози. Після інгаляції із застосуванням дозованого аерозолю приблизно 1 % інгальованої дози виводиться у добовому об'ємі сечі у формі вільного фенотеролу. Встановлено, що загальна системна біодоступність інгальованих доз фенотеролу гідроброміду становить 7 %.

Кінетичні параметри, які характеризують диспозицію фенотеролу, розраховували відповідно до концентрації фенотеролу у плазмі крові після внутрішньовенного введення. Після внутрішньовенного введення показник площі під фармакокінетичною кривою «концентрація у плазмі — час» (AUC) 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 (Vdss) становить приблизно 189 л (≈ 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. Спираючись 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, істотно 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. Уявний об'єм розподілу у стабільному стані (Vdss) становить приблизно 176 л (≈ 2,4 л/кг). Препарат у мінімальному обсязі (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 кінцевої елімінаційної фази 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 окиснення.

У процесі дослідження балансу екскреції загальний нирковий кліренс (6 днів) радіоактивного препарату (у т. ч. материнської сполуки й 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, що виявляються сечі, з мускариновими рецепторами є незначним, і метаболіти слід розглядати як фармакологічно неактивні.

**Клінічні характеристики**

***Показання.*** Лікування бронхоспазму, пов'язаного з гострими тяжкими загостреннями бронхіальної астми або хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до фенотеролу гідробромідy, атропінподібних речовин або до інших компонентів лікарського засобу; гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія, тахіаритмія.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій***

Тривале супутнє застосування лікарського засобу Фрівей® Комбі Небула з іншими антихолінергічними препаратами не вивчалось, тому не рекомендується.

Одночасне застосування нижчезазначених препаратів / класів препаратів може вплинути на ефективність застосування лікарського засобу Фрівей® Комбі Небула.

*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 моноамінoксидази;
- 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 застосуванням ксантинових похідних, кортикостероїдів та діуретиків. Цьому факту слід приділяти особливу увагу при лікуванні пацієнтів з тяжкими порушеннями прохідності дихальних шляхів.

Гіпокаліємія призводить до підвищення ризику виникнення аритмій у пацієнтів, які застосовують 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 $\beta_2$-агоністами.

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

Стани, при яких Фрівей® Комбі Небула слід застосовувати лише після ретельної оцінки 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 засобів, включаючи Фрівей® Комбі Небула, можуть спостерігатися серцево-судинні ефекти. Постмаркетингові дані та дані наукових публікацій свідчать про поодинокі випадки ішемії міокарда, пов'язаної з бета-агоністами. Пацієнтів із тяжкими серцевими захворюваннями (наприклад, з ішемічною хворобою серця, аритмією або тяжкою серцевою недостатністю), які отримують Фрівей® Комбі Небула, необхідно попередити, щоб вони звернулися за медичною допомогою при відчутті болю в грудній клітці або при інших симптомах погіршення роботи серця. Слід приділяти увагу оцінці таких симптомів, як диспное та біль у грудній клітці, оскільки вони можуть бути дихального або серцевого походження.

Лікарський засіб Фрівей® Комбі Небула, 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 із 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 аерозолю іпратропію броміду або його комбінації з $\beta_2$-агоністами.

Увага! Пацієнтів слід докладно інструктувати щодо правил застосування лікарського засобу Фрівей® Комбі Небула, 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 ореола;
- 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 із бронхіальною астмою лікарський засіб Фрівей® Комбі Небула слід застосовувати лише у разі потреби. Для пацієнтів з легкими формами ХОЗЛ лікування «на вимогу» (симптоматичне лікування) може бути більш доцільним, аніж 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 із бронхіальною астмою або зі стероїдозалежними формами ХОЗЛ.

Регулярне застосування збільшених доз препарату, що містить $\beta_2$-агоністи, наприклад лікарського засобу Фрівей® Комбі Небула, для купірування симптомів бронхіальної обструкції може спричинити погіршення контролю за перебігом захворювання.

У разі посилення бронхіальної обструкції просте збільшення протягом тривалого часу дози $\beta_2$-агоністів, у тому числі лікарського засобу Фрівей® Комбі Небула, понад рекомендовану не тільки не виправдане, а й небезпечне. Щоб запобігти погіршенню перебігу захворювання, що загрожує життю, слід переглянути план лікування пацієнта і, якщо потрібно, призначити 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 $\beta_2$-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 з лікарським засобом Фрівей® Комбі Небула тільки під медичним наглядом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Через терапію високими дозами $\beta_2$-агоністів може виникнути потенційно серйозна гіпокаліємія (див. розділ «Передозування»). При низькому початковому рівні калію в крові рекомендовано проводити контроль рівня калію у крові. Може спостерігатися підвищення рівня глюкози у крові. Тому слід контролювати рівень глюкози у пацієнтів з діабетом.

У рідкісних випадках після прийому лікарського засобу Фрівей® Комбі Небула можуть відразу розвинутися такі реакції підвищеної чутливості, як кропив'янка, ангіоневротичний набряк, висипання, бронхоспазм, ротоглотковий набряк і алергічні реакції.

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

Застосування лікарського засобу Фрівей® Комбі Небула може бути причиною позитивних результатів аналізів на допінг.

***Застосування у період вагітності або годування груддю***

Доклінічні дослідження не виявили негативного впливу фенотеролу та іпратропію на вагітність. Проте необхідно дотримуватися обережності під час застосування лікарського засобу у період вагітності. Слід враховувати інгібуючий вплив фенотеролу

на скорочувальну функцію матки. Застосування $\beta_2$-симпатоміметиків наприкінці вагітності або у високих дозах може негативно вплинути на немовля (тремор, тахікардія, коливання рівня глюкози у 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 лікарський засіб Фрівей® Комбі Небула жінкам, які годують груддю.

Клінічних даних щодо впливу на фертильність іпратропію броміду та фенотеролу гідроброміду при застосуванні в комбінації та окремо немає. Доклінічні дослідження з окремими компонентами — іпратропію бромідом та фенотеролу гідробромідом — показали відсутність небажаного впливу на фертильність.

### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами*

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

### *Спосіб застосування та дози*

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, для яких застосування низькодозованих бета-агоністів швидкої дії було недостатнім для полегшення стану.

Необхідно припинити застосування лікарського засобу, коли досягнуто полегшення симптомів.

*ХОЗЛ: хронічний бронхіт і емфізема*

Дозування інгаляційного розчину Фрівей® Комбі Небула слід підбирати індивідуально. Реакція пацієнта повинна контролюватися для визначення потреби в додатковому бронходилататорі, який лікар може призначити на постійній основі. Для пацієнтів з ХОЗЛ, чутливих до стероїдів, може бути рекомендована супутня протизапальна терапія.

Якщо пацієнт із ХОЗЛ курить, першим кроком лікування має бути консультація щодо припинення куріння, незалежно від клінічної картини (хронічний бронхіт з обмеженням повітряного потоку або без нього чи емфізема). Доведено, що відмова від куріння полегшує симптоми, підвищує виживаність, сповільнюючи або зупиняючи прогресування хронічного бронхіту та емфіземи.

*Астма*

Пацієнтам із тяжкими загостреннями астми, яким потрібний більш ніж один бронходилататор,

інгаляційний розчин Фрівей® Комбі Небула слід застосовувати тільки під наглядом лікаря.

Відповідно до існуючої практики лікування астми, супутня протизапальна терапія повинна бути частиною схеми, якщо інгаляційний розчин Фрівей® Комбі Небула необхідно використовувати регулярно щодня.

Якщо раніше ефективний режим дозування не забезпечує звичайного полегшення або якщо вплив дози триває менше 3 годин, пацієнту слід негайно звернутися до лікаря, оскільки це є ознакою серйозного загострення астми, що вимагає корегування терапії.

Рекомендовані режими дозування

*Дорослі та діти віком від 12 років*

Звичайна доза інгаляційного розчину Фрівей® Комбі Небула — 4 мл (одна небула з поліетилену містить 0,5 мг іпратропію броміду та 1,25 мг фенотеролу гідроброміду у 4 мл фізіологічного розчину).

Лікарський засіб не рекомендується дітям віком до 12 років.

*Пропущений прийом дози*

Якщо прийом дози пропущено, слід прийняти наступну призначену дозу у звичайний час. Не слід приймати додаткову дозу.

Спосіб застосування

Фрівей® Комбі Небула, інгаляційний розчин, можна вводити з використанням низки наявних у продажу розпилювальних пристроїв. Вплив на легені і системна дія залежить від використовуваного небулайзера.

Пацієнтам слід дотримуватися інструкцій, наданих виробником розпилювального пристрою, для правильного догляду, обслуговування та очищення пристрою.

Цей розчин готовий до використання і зазвичай не потребує розведення.

Якщо необхідно розпилити весь вміст небули, потрібно злити її вміст у камеру розпилювача. Якщо було рекомендовано застосовувати дозу менше однієї небули, потрібно використовувати шприц, щоб перенести необхідну кількість лікарського засобу у камеру небулайзера. При наявності настінної подачі кисню розчин найкраще вводити при швидкості потоку 6–8 л за хвилину. Будь-яку кількість розчину, що залишилася у небулі, слід утилізувати, оскільки Фрівей® Комбі Небула не містить консервантів. У більшості випадків розведення дози стерильним фізіологічним розчином без консервантів не є необхідним. Однак об’єми розчину Фрівей® Комбі Небула менше 2 мл не підходять для розпилення і повинні бути розведені стерильним фізіологічним розчином, що не містить консервантів, або іншим відповідним розчином розпилювача, щоб загальний об’єм наповнення становив 2–5 мл.

***Діти***

Безпека застосування препарату у дітей віком до 12 років не встановлена, тому лікарський засіб Фрівей® Комбі Небула не показаний для дітей цієї вікової категорії.

***Передозування***

*Симптоми*

Залежно від тривалості передозування можуть спостерігатися такі побічні реакції, типові для $\beta_2$-адренергічних засобів: припливи, легке запаморочення, головний біль, тахікардія, прискорене серцебиття, аритмія, артеріальна гіпотензія або навіть шок, артеріальна гіпертензія, неспокій, біль у грудній клітці, збудження, екстрасистолія та сильний тремор у пальцях, а також у всьому тілі. Може розвинутися гіперглікемія.

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

При застосуванні фенотеролу у дозах, вищих за рекомендовані дози лікарського засобу Фрівей® Комбі Небула, спостерігалися метаболічний ацидоз, а також гіпокаліємія.

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

*Терапія*

У разі передозування застосування лікарського засобу Фрівей® Комбі Небула необхідно припинити. Слід контролювати кислотно-лужний баланс та проводити електролітний моніторинг.

Показане введення седативних засобів, транквілізаторів, у тяжких випадках — інтенсивна терапія, включно з госпіталізацією. Як специфічні антидоти до фенотеролу можна застосовувати блокатори бета-адренорецепторів (бажано $\beta_1$-селективні); однак необхідно брати до уваги можливе посилення бронхіальної обструкції під впливом бета-блокаторів та ретельно підбирати дозу для пацієнтів із бронхіальною астмою або ХОЗЛ через ризик розвитку гострого бронхоспазму, який може бути летальним.

Рекомендовано здійснювати контроль серцевої діяльності, зокрема за допомогою ЕКГ.

***Побічні реакції***

Більшість побічних реакцій лікарського засобу Фрівей® Комбі Небула, що зазначені нижче, зумовлені його антихолінергічними та бета-адренергічними властивостями.

Частота побічних реакцій визначається за такими категоріями: дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); рідко (≥1/10000, <1/1000); дуже рідко (<1/10000); частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

*З боку імунної системи:* рідко — анафілактичні реакції*, підвищена чутливість*; частота невідома — пурпура.

*З боку обміну речовин, метаболізму:* рідко — гіпокаліємія; дуже рідко — підвищення рівня глюкози у крові.

*З боку психіки:* нечасто — знервованість; рідко — ажитація, психічні зміни.

Психічні порушення проявляються у підвищеній збудливості, гіперактивній поведінці, розладах сну та галюцинаціях. Ці явища спостерігалися головним чином у дітей віком до 12 років.

*З боку нервової системи:* нечасто — головний біль, тремор, запаморочення; частота невідома — гіперактивність.

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

*З боку серцево-судинної системи:* нечасто — тахікардія, прискорене серцебиття; рідко — аритмія, фібриляція передсердь, суправентрикулярна тахікардія*, ішемія міокарда*; частота невідома — ангінальний біль, вентрикулярна екстрасистолія.

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

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

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

*З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини:* рідко — м'язова слабкість, м'язовий спазм, міалгія.

*З боку сечовидільної системи:* рідко — затримка сечі.

*Результати досліджень:* нечасто — підвищення систолічного артеріального тиску; рідко — зниження діастолічного артеріального тиску, тромбоцитопенія.

* Побічні реакції, що не були зареєстровані під час жодного клінічного дослідження препарату. Частота визначена за верхньою межею 95 % довірчого інтервалу, розрахованого від загальної кількості пацієнтів, які отримали лікування відповідно до Інструкції ЄС щодо складання Короткої характеристики лікарського засобу (3/4968 = 0,00060, що відповідає «поодиноким» випадкам).

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

Як і інші лікарські засоби для інгаляційної терапії, Фрівей® Комбі Небула може спричинити симптоми місцевого подразнення. Найпоширенішими побічними реакціями, 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.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

***Термін придатності.*** 2 роки.

Після першого відкриття пакета з фольгоплену невикористані небули зберігати в цьому ж пакеті протягом терміну не більше 3 місяців.

Не застосовувати лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Умови зберігання**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка**

По 4 мл в небулі; по 10 або 20 небул у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ «Фармак».

## Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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