

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.

Фривей® 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 рефлексії 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 (трифосфат 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 K^+ 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 в цілому 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. 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, 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. Уявний об'єм розподілу у стабільному стані (V_{dss}) становить приблизно 176 л ($\approx 2,4$ 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 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 сечі з мускариновими рецепторами є незначним, і метаболіти слід вважати неективними.

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.

Противоказання.

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 Фривей® Комбі з іншими антихолінергічними препаратами не вивчалось і тому не рекомендується.

Одночасне призначення нижчезазначених лікарських засобів/класів лікарських засобів може вплинути на ефективність застосування Фривей® 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 важкими 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 Фривей® 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, Фривей® Комбі може спричинити парадоксальний бронхоспазм, який може бути небезпечним для життя. У разі виникнення парадоксального бронхоспазму використання Фривей® Комбі потрібно припинити і замінити альтернативною терапією.

Стани, при яких Фривей® Комбі 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 препаратів, включаючи Фривей® Комбі, можуть спостерігатися серцево-судинні ефекти. Постмаркетингові дані та публікації в літературі 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 Фривей® 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.

Фривей® 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 аерозолу іпратропію броміду або його комбінації з бета₂-агоністами.

Увага! Пацієнтів слід докладно інструктувати щодо правил використання Фривей® 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 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 з бронхіальною астмою, Фривей® Комбі слід застосовувати лише у разі потреби. Пацієнтам 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, хворих на бронхіальну астму або зі стероїдозалежними формами ХОЗЛ.

Регулярне застосування збільшених доз препарату, що містить бета₂-агоністи, наприклад Фривей® 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 Фривей® Комбі, понад рекомендовану, не тільки не виправдане, а й небезпечне. Для запобігання погіршення 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 Фривей® 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. Може спостерігатися підвищення рівня глюкози в крові. Тому слід контролювати рівень глюкози у пацієнтів з діабетом.

У рідкісних випадках після прийому Фривей® 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 динамію едетат. Зазначені компоненти можуть спричинити бронхоспазм у пацієнтів з гіперреактивними дихальними шляхами.

Застосування Фривей® 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 Фривей® 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 Фривей® 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.

Використання слід зупинити, 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 Фривей® 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 розпилений 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 Фривей® 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 аерозолію 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 застосовувати 1,0–2,5 мл Фривей® Комбі після розбавлення фізіологічним розчином до об'єму 3–4 мл.

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

Для профілактики астми, спричиненої фізичним навантаженням, або передбачуваного алергічного контакту застосовувати 0,1–0,2 мл Фривей® 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 застосовувати 0,5–2,0 мл Фривей® 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 Фривей® 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.

Фривей® Комбі придатний для супутніх інгаляцій з амброксолем в інгаляційній та пероральній лікарських формах.

Діти.

Фривей® Комбі застосовують у педіатричній практиці. Дітям віком до 6 років препарат призначати 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 Фривей® 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 Фривей® 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 Фривей® Комбі.

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 у підвищеній збудливості, гіперактивній поведінці, розладах сну та галюцинаціях. 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 ореола перед очима*.

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

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 від загальної кількості 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 Фривей® Комбі).

Як і інші лікарські засоби для інгаляційної терапії, Фривей® 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.

ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Дата останнього перегляду. 03.01.2018.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
03.01.2018 № 12
Регистрационное удостоверение
№ UA/16525/01/01

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ФРИВЭЙ КОМБИ
(FREEWAY COMBI)

Состав:

действующие вещества: фенотерола гидробромид, ипратропия бромид;

1 мл раствора содержит: фенотерола гидробромида – 0,5 мг; ипратропия бромида – 0,261 мг, что эквивалентно ипратропию бромиду безводному – 0,25 мг;

вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, динатрия эдетат, натрия хлорид, кислота хлористоводородная разбавленная, вода очищенная.

Лекарственная форма. Раствор для ингаляций.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа. Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Адренергические средства в комбинации с антихолинэргическими средствами.

Код АТХ R03A L01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Фривэй Комби содержит два активных бронхолитических ингредиента: ипратропия бромид, проявляющий антихолинэргический эффект, и фенотерола гидробромид, который является бета-адреномиметиком.

Ипратропия бромид – четвертичное аммониевое соединение с антихолинэргическими (парасимпатолитическими) свойствами. Он ингибирует вагусные рефлексy за счет антагонистического взаимодействия с ацетилхолином, медиатором, который обеспечивает передачу импульса блуждающего нерва. Антихолинэргические средства предотвращают повышение внутриклеточной концентрации Ca^{++} , возникающее в результате взаимодействия ацетилхолина с мускариновыми рецепторами гладкой мускулатуры. Высвобождению Ca^{++} способствует другая система медиаторов, которая состоит из IP3 (трифосфат инозитола) и DAG (диацилглицерола).

Расширение бронхов после ингаляционного введения ипратропия бромида обусловлено преимущественно местным специфическим действием препарата, не являющимся системным.

Фенотерола гидробромид – это прямой симпатомиметик, который в терапевтическом диапазоне селективно стимулирует бета₂-адренорецепторы. При применении более высоких доз происходит стимуляция бета₁-адренорецепторов. Связывание бета₂-адренорецепторов с помощью активирующего Gs-протеина приводит к активации аденилатциклазы. При повышении уровня циклической АМФ происходит активация протеинкиназы А и фосфорилирование соответствующих белков в гладкомышечных клетках. В свою очередь, это приводит к фосфорилированию киназы легкой цепи миозина, блокированию гидролиза фосфоинозотида и открытию больших кальцийзависимых калиевых каналов.

Фенотерола гидробромид вызывает релаксацию бронхиальных и сосудистых гладких мышц и защищает от стимуляторов бронхоконстрикции, таких как гистамин, метахолин, от холодного воздуха и аллергенов (реакции немедленного типа). После однократного приема фенотерол

блокирует высвобождение бронхоконстрикторных и провоспалительных медиаторов из стволовых клеток. В дальнейшем после приема фенотерола в дозе 0,6 мг отмечено улучшение мукоцилиарного клиренса.

При более высокой концентрации фенотерола в плазме крови, которая чаще достигается при пероральном применении или даже при внутривенном введении, отмечено снижение сократимости матки. Также при применении высоких доз возможно метаболическое действие препарата: липолиз, гликогенолиз, гипергликемия и гипокалиемия, последняя вызывается повышением K^+ захвата, особенно в скелетной мышце. Бета-адренергические влияния фенотерола на сердце, в том числе повышение сердечного ритма и частоты сердечных сокращений, связаны с сосудистыми эффектами фенотерола, стимуляцией бета₂-адренорецепторов сердца, а при супратерапевтических дозах – стимуляцией бета₁-адренорецепторов. Как и с другими бета-адренергическими агентами наблюдается удлинение QTc. Для фенотерола в форме дозированного аэрозоля эти показатели являются дискретными и наблюдаются при дозах выше рекомендованных. Однако системное влияние фенотерола (раствор для ингаляций) после применения с помощью небулайзера может быть выше, чем при применении рекомендованных доз дозированного аэрозоля. Клиническая значимость этого не установлена. Нежелательным эффектом, который чаще всего наблюдается для бета-миметиков, является тремор. В отличие от влияния на бронхиальные гладкие мышцы, системные эффекты бета-миметиков на скелетные мышцы являются поводом к развитию толерантности.

При одновременном применении двух активных бронходилататоров расширение бронхов происходит путем реализации двух различных фармакологических механизмов. Таким образом, два активных вещества оказывают комбинированное спазмолитическое действие на бронхиальные мышцы, что позволяет широко применять их при заболеваниях бронхолегочного аппарата, связанных с нарушением проходимости дыхательных путей. Для эффективного комбинированного действия требуется очень небольшое количество бета-миметиков, которое должно обеспечить возможность индивидуального подбора дозы и уменьшение количества побочных эффектов.

Фармакокинетика.

Терапевтический эффект комбинации ипратропия бромида и фенотерола гидробромида проявляется путем местного воздействия на дыхательные пути. Поэтому фармакокинетика бронходилатации не связана с фармакокинетикой активных ингредиентов препарата.

После ингаляции примерно 10–39 % дозы препарата в целом оседает в легких в зависимости от формы выпуска, методики ингаляции и устройства, а остальное остается на кончике ингалятора, во рту и верхней части дыхательных путей (ротоглотке).

Нет доказательств того, что фармакокинетика комбинации обоих ингредиентов отличается от фармакокинетики моносубстанций.

Фенотерола гидробромид. Часть препарата, которая проглатывается, главным образом метаболизируется до сульфатных конъюгатов. Абсолютная биодоступность после перорального приема низкая (примерно 1,5 %).

После внутривенного введения частицы свободного фенотерола и конъюгированного фенотерола достигают соответственно 15 % и 27 % введенной дозы в суточной моче. После ингаляции с применением дозированного аэрозоля примерно 1 % ингалируемой дозы выводится в суточной моче в форме свободного фенотерола. В соответствии с этим установлено, что общая системная биодоступность ингалируемых доз фенотерола гидробромида составляет 7 %.

Кинетические параметры, характеризующие диспозицию фенотерола, рассчитывали в соответствии с концентрацией фенотерола в плазме после внутривенного введения. После внутривенного введения показатели «концентрация в плазме–время» можно описать по трехкамерной модели, где терминальный период полувыведения составляет примерно 3 часа. По этой трехкамерной модели ожидаемый объем распределения фенотерола в стабильном состоянии (V_{dss}) составляет приблизительно 189 л ($\approx 2,7$ л/кг).

Приблизительно 40 % препарата связывается с протеинами плазмы крови. Доклинические исследования на животных показали, что фенотерол и его метаболиты проходят через гематоэнцефалический барьер. Общий клиренс фенотерола составляет 1,8 л/мин, а почечный

клиренс – 0,27 л/мин.

Во время исследования баланса экскреции общий почечный клиренс (2 дня) радиоактивного препарата (в т.ч. материнского соединения и всех метаболитов) составил 65 % дозы после внутривенного введения, а общий уровень радиоактивности в кале составлял 14,8 % дозы. После перорального приема общий уровень радиоактивности в моче составил приблизительно 39 % дозы, а общий уровень радиоактивности в кале – 40,2 % дозы в течение 48 часов.

Ипратропия бромид. Кумулятивная почечная экскреция (0–24 часа) ипратропия (материнского соединения) составляла приблизительно 46 % дозы после внутривенного введения, менее 1 % после перорального приема и приблизительно 3–13 % после ингаляционного применения с помощью дозированного ингалятора. Опираясь на эти данные, можно утверждать, что общая системная биодоступность после перорального и ингаляционного приема ипратропия бромида составляет по подсчетам 2 % и 7–28 % соответственно. Таким образом, часть дозы ипратропия бромида, которая проглатывается, значительно не отразится на системном воздействии.

Кинетические параметры, характеризующие диспозицию ипратропия, рассчитаны на основе его концентрации после внутривенного введения. Наблюдается быстрое двухфазное снижение концентрации препарата в плазме крови. Предполагаемый объем распределения в стабильном состоянии (V_{dss}) составляет примерно 176 л ($\approx 2,4$ л/кг). Препарат в минимальном объеме (менее 20 %) связывается с белками плазмы. Доклинические исследования на животных показывают, что четвертичный амин ипратропий не проходит через гематоэнцефалический барьер.

Период полувыведения конечной элиминационной фазы составляет примерно 1,6 часа. Общий клиренс ипратропия составляет 2,3 л/мин, почечный клиренс – 0,9 л/мин. После внутривенного применения примерно 60 % дозы метаболизируется, вероятно, преимущественно в печени путем окисления.

В ходе исследования баланса экскреции общий почечный клиренс (6 дней) радиоактивного препарата (в т.ч. материнского соединения и всех метаболитов) составил 72,1 % дозы после внутривенного введения, 9,3 % после перорального приема и 3,2 % после ингаляционного применения. Общий уровень радиоактивности в кале составлял 6,3 % дозы после внутривенного введения, 88,5 % после перорального приема и 69,4 % после ингаляционного применения. Основным путем выведения радиоактивного препарата после внутривенного введения являются почки. Период полувыведения при элиминации радиоактивного препарата (материнского соединения и всех метаболитов) составляет 3,6 часа. Связывание основных метаболитов мочи с мускариновыми рецепторами незначительно, и метаболиты следует считать неэффективными.

Клинические характеристики.

Показания.

Профилактика и симптоматическое лечение хронических обструктивных нарушений проходимости дыхательных путей: аллергическая и неаллергическая (эндогенная) бронхиальная астма; астма, вызванная физической нагрузкой, и хронический обструктивный бронхит с эмфиземой и без эмфиземы.

При длительной терапии необходимо назначать сопутствующую противовоспалительную терапию.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к фенотерола гидробромиду, атропиноподобным веществам или другим компонентам препарата; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тахикардия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Хроническое сопутствующее применение Фривэй Комби с другими антихолинэргическими препаратами не изучалось и поэтому не рекомендуется.

Одновременное назначение нижеуказанных лекарственных средств/классов лекарственных

средств может повлиять на эффективность применения Фривэй Комби.

Усиление эффекта и/или повышение риска побочных реакций:

- другие бета-адренергические средства (все пути введения);
- другие антихолинергические средства (все пути введения);
- ксантиновые производные (например теofilлин);
- противовоспалительные средства (кортикостероиды);
- ингибиторы моноаминоксидазы;
- трициклические антидепрессанты;
- галогенизированные углеводородные анестетики (например галотан, трихлорэтилен и энфлуран). Особенно они могут усиливать влияние на сердечно-сосудистую систему.

Снижение эффекта:

- одновременное назначение бета-блокаторов.

Другие возможные взаимодействия

Гипокалиемия, связанная с применением бета-миметиков, может быть усилена одновременным назначением ксантиновых производных, кортикостероидов и диуретиков. Этому факту следует уделять особое внимание при лечении пациентов с тяжелыми нарушениями проходимости дыхательных путей.

Гипокалиемия может приводить к повышению риска возникновения аритмий у пациентов, получающих дигоксин. Кроме того, гипоксия может усиливать негативное влияние гипокалиемии на сердечный ритм. В подобных случаях рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в крови.

Риск острого приступа глаукомы (см. раздел «Особенности применения») повышается как при попадании в глаза распыленного ипратропия, так и при применении в комбинации с бета₂-агонистами.

Также лечение Фривэй Комби может снизить гипогликемический эффект противодиабетических лекарственных средств. Однако это ожидается только при высоких дозах, которые обычно применяют для системного введения (в форме таблеток или инъекций/инфузий).

Если планируется применение ингаляционных анестетиков, следует принять во внимание, что необходимо прекратить применение фенотерола минимум за 6 часов до начала анестезии.

Особенности применения.

В случае острого диспноэ (затруднение дыхания), которое быстро прогрессирует, следует немедленно обратиться к врачу.

Как и другие ингаляционные лекарственные средства, Фривэй Комби может вызвать парадоксальный бронхоспазм, который может быть опасным для жизни. В случае возникновения парадоксального бронхоспазма использование Фривэй Комби нужно прекратить и заменить альтернативной терапией.

Состояния, при которых Фривэй Комби следует применять только после тщательной оценки риск/польза, особенно если доза выше рекомендованной:

- недостаточно контролируемое течение сахарного диабета;
- недавно перенесенный инфаркт миокарда;
- миокардит;
- тяжелые органические заболевания сердца или сосудов (особенно при наличии тахикардии);
- гипертиреоз;
- феохромоцитомы;
- применение сердечных гликозидов;
- тяжелая и нелеченная артериальная гипертензия;
- аневризма.

При применении симпатомиметических лекарственных препаратов, включая Фривэй Комби, могут наблюдаться сердечно-сосудистые эффекты. Постмаркетинговые данные и публикации в литературе свидетельствуют о единичных случаях ишемии миокарда, связанной с бета-агонистами. Пациентов с основным заболеванием – тяжелой болезнью сердца (например, с ишемической болезнью сердца, аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью), которые

получают Фривэй Комби, необходимо предупредить, чтобы они обратились за медицинской помощью при ощущении боли в грудной клетке или при других симптомах ухудшения работы сердца. Необходимо уделять внимание оценке таких симптомов, как диспноэ и боль в грудной клетке, поскольку они могут быть дыхательного или сердечного происхождения.

Фривэй Комби, как и другие антихолинергические средства, следует с осторожностью применять:

- пациентам со склонностью к развитию закрытоугольной глаукомы;
- пациентам с имеющейся обструкцией мочевыводящих путей (например с доброкачественной гиперплазией предстательной железы или интравезикальной обструкцией);
- пациентам с почечной недостаточностью;
- пациентам с печеночной недостаточностью.

Есть сообщения об отдельных случаях осложнений со стороны органов зрения (таких как мириады, повышение внутриглазного давления, закрытоугольная глаукома, боль в глазах), которые возникали в результате попадания в глаз аэрозоля ипратропия бромида или его комбинации с бета₂-агонистами.

Внимание! Пациентов следует подробно инструктировать о правилах использования Фривэй Комби, раствора для ингаляций. Необходимо соблюдать осторожность, чтобы избежать попадания препарата в глаза.

Признаки острого приступа закрытоугольной глаукомы включают:

- боль в глазах или дискомфорт;
- нечеткое зрение;
- ощущение появления ореола;
- ощущение появления цветных пятен перед глазами;
- покраснение глаза в виде конъюнктивальной или корнеальной гиперемии.

При появлении вышеуказанных симптомов в любом сочетании следует начать лечение глазными каплями, которые способствуют сужению зрачка, и немедленно обратиться за специализированной медицинской помощью.

Больные муковисцидозом могут быть более склонны к развитию нарушений моторики желудочно-кишечного тракта при применении препарата.

Длительное применение.

- Пациентам с бронхиальной астмой, Фривэй Комби следует применять только в случае потребности. Пациентам с легкими формами ХОЗЛ лечение «по требованию» (симптоматическое лечение) может быть более целесообразным, чем регулярное применение.
- Следует помнить о необходимости применения или усиления противовоспалительной терапии для контроля за воспалительным процессом дыхательных путей и для предотвращения ухудшения контроля за заболеванием у пациентов, больных бронхиальной астмой или со стероидозависимыми формами ХОЗЛ.

Регулярное применение увеличенных доз препарата, содержащего бета₂-агонисты, например Фривэй Комби, для купирования симптомов бронхиальной обструкции может вызвать ухудшение контроля за течением заболевания.

В случае усиления бронхиальной обструкции простое увеличение в течение длительного времени дозы бета₂-агонистов, в том числе Фривэй Комби, больше рекомендованной, не только не оправдано, но и опасно. Для предотвращения ухудшения течения заболевания, угрожающего жизни, следует рассмотреть вопрос о пересмотре плана лечения пациента и адекватную противовоспалительную терапию ингаляционными кортикостероидами.

Сообщалось о нескольких случаях повышения риска серьезных осложнений основного заболевания, а также о летальных случаях при длительном лечении бронхиальной астмы чрезмерно высокими дозами ингаляционных бета₂-симпатомиметиков без достаточной противовоспалительной терапии. Причинно-следственная связь не была полностью объяснена. Однако адекватная противовоспалительная терапия имеет жизненно важное значение.

Другие симпатомиметические бронходилататоры следует назначать одновременно с Фривэй Комби только под медицинским наблюдением (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Из-за терапии высокими дозами бета₂-агонистов может возникнуть потенциально серьезная гипокалиемия (см. раздел «Передозировка»). При низком начальном уровне калия в крови рекомендуется проводить контроль уровней калия в крови. Может наблюдаться повышение уровня глюкозы в крови. Поэтому следует контролировать уровень глюкозы у пациентов с диабетом.

В редких случаях после приема Фривэй Комби могут сразу развиваться такие реакции гиперчувствительности как крапивница, ангионевротический отек, сыпь, бронхоспазм, ротоглоточный отек и аллергические реакции.

Препарат содержит консервант бензалкония хлорид и стабилизатор динатрия эдетат. Указанные компоненты могут вызвать бронхоспазм у пациентов с гиперреактивными дыхательными путями.

Применение Фривэй Комби может привести к положительным результатам анализов на допинг.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Доклинические данные не обнаружили негативного влияния фенотерола и ипратропия на беременность. Однако необходимо соблюдать обычные меры предосторожности в связи с применением лекарств в период беременности. Следует учитывать ингибирующее влияние фенотерола на сократительную функцию матки. Применение бета₂-симпатомиметиков в конце беременности или в высоких дозах может негативно повлиять на младенца (тремор, тахикардия, колебания уровня глюкозы в крови, гипокалиемия).

Фенотерола гидробромид проникает в грудное молоко. Данные о проникновении ипратропия в грудное молоко отсутствуют. Маловероятно, что ипратропий может поступить в значительном количестве к младенцу, особенно если принимать его ингаляционно. Следует с осторожностью назначать Фривэй Комби женщинам, кормящим грудью.

Данные о влиянии на фертильность при применении ипратропия бромидом и фенотерола гидробромидом в комбинации и отдельно отсутствуют. Доклинические исследования с индивидуальными компонентами – ипратропия бромидом и фенотерола гидробромидом – показали отсутствие нежелательных воздействий на фертильность.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Исследований не проводили. Пациентов следует предупредить о возможности появления нежелательных реакций, таких как головокружение, тремор, нарушение аккомодации, мидриаз и нечеткость зрения при применении Фривэй Комби. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами. В случае возникновения какой-либо из нежелательных реакций пациенту следует избегать потенциально опасной деятельности.

Способ применения и дозы.

Только для ингаляции с помощью небулайзера.

Лечение следует начинать и проводить под наблюдением врача, например в условиях стационара.

Лечение в домашних условиях после консультации с опытным врачом может быть рекомендовано пациентам, которым применение низкодозовых бета-агонистов быстрого действия было недостаточным для облегчения состояния. Лечение дома также может быть рекомендовано пациентам, которые нуждаются в использовании небулайзера по другим причинам (например из-за проблем с применением аэрозолей). Или из-за необходимости получения более высоких доз для пациентов, знакомых с правилами пользования небулайзером.

Терапию всегда следует начинать с минимальной рекомендованной дозы.

Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от тяжести острого эпизода.

Использование следует остановить, когда достигнуто облегчение симптомов.

Раствор для ингаляций предназначен только для ингаляции с помощью соответствующего небулайзера, и его нельзя принимать перорально.

Для применения рекомендованную дозу необходимо развести физиологическим раствором (0,9 %) до конечного объема 3–4 мл. 1 мл раствора для ингаляций Фривэй Комби содержит 20 капель. Разведенный готовый к применению раствор следует вдыхать, пока не будет достигнуто достаточное облегчение симптомов.

Разведенный готовый к применению раствор должен быть свежеприготовленным каждый раз перед использованием. Готовый к применению раствор должен быть использован сразу после приготовления; любые остатки разбавленного раствора необходимо уничтожать. Пациенты должны следовать инструкции производителя небулайзера.

Раствор, предназначенный для применения с помощью небулайзера, рекомендуется вдыхать распыленным через мундштук. При отсутствии мундштука следует пользоваться маской, которая плотно прилегает к лицу. Пациенты со склонностью к развитию глаукомы должны особенно тщательно заботиться о защите глаз.

Раствор для ингаляций Фривэй Комби можно применять с помощью различных моделей небулайзеров. Общая доза и доза, которая достигает легких, зависит от небулайзера, который используется, и может быть выше, чем при применении аэрозоля комбинации ипратропия бромида и фенотерола гидробромида в зависимости от эффективности прибора.

Рекомендуемые режимы дозирования

Взрослые и дети с 12 лет.

Неотложное лечение внезапных приступов бронхоспазма.

В зависимости от тяжести острого приступа применять 1,0–2,5 мл Фривэй Комби после разбавления физиологическим раствором до объема 3–4 мл.

В исключительно тяжелых случаях можно применять до 4 мл Фривэй Комби после разбавления физиологическим раствором до объема 3–4 мл.

Для профилактики астмы, вызванной физической нагрузкой, или предполагаемого аллергического контакта применять 0,1–0,2 мл Фривэй Комби, разведенного 2–3 мл физиологического раствора, если возможно, за 10–15 минут до инцидента.

Дети в возрасте 6–12 лет.

Неотложное лечение острых приступов астмы.

В зависимости от тяжести острого приступа и возраста пациента применять 0,5–2,0 мл Фривэй Комби после разбавления физиологическим раствором до объема 3–4 мл.

Для профилактики астмы, вызванной физической нагрузкой, или предполагаемого аллергического контакта применяют 0,1–0,2 мл Фривэй Комби, разведенного 2–3 мл физиологического раствора, если возможно, за 10–15 минут до инцидента.

Дети до 6 лет (с массой тела менее 22 кг).

Учитывая то, что информация о применении препарата этой возрастной группе ограничена, рекомендуется применять препарат в нижеуказанной дозе только при условии медицинского наблюдения за состоянием пациента:

0,1 мл на 1 кг массы тела (максимум до 0,5 мл) на одну дозу после разбавления физиологическим раствором до объема 3–4 мл.

Фривэй Комби пригоден для сопутствующих ингаляций с амброксолом в ингаляционной и пероральной лекарственных формах.

Дети.

Фривэй Комби применяют в педиатрической практике. Детям до 6 лет препарат назначать только при условии медицинского наблюдения за состоянием пациента.

Передозировка.

Симптомы.

В зависимости от продолжительности передозировки могут наблюдаться такие побочные реакции, типичные для бета₂-адренергических средств: приливы, легкое головокружение, головная боль, тахикардия, учащенное сердцебиение, аритмия, артериальная гипотензия или даже шок, артериальная гипертензия, беспокойство, боль в грудной клетке, возбуждение, возможна экстрасистолия и сильный тремор в пальцах, а также во всем теле. Может развиваться гипергликемия.

Возможны жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, в том числе тошнота и рвота, особенно после пероральной передозировки.

При применении фенотерола в дозах, превышающих рекомендованную по показаниям для Фривэй Комби, наблюдались метаболический ацидоз, а также гипокалиемия.

Симптомы передозировки ипратропия бромида (ощущение сухости во рту, нарушение визуальной аккомодации) слабые из-за очень низкой системной доступности вдыхаемого ипратропия.

Терапия.

Лечение Фривэй Комби должно быть прекращено. Следует учесть кислотно-щелочной баланс и электролитный мониторинг.

Введение седативных средств, транквилизаторов, в тяжелых случаях – интенсивная терапия, включающая госпитализацию. Как специфические антидоты для фенотерола можно применять блокаторы бета-адренорецепторов (желательно бета₁-селективные); однако необходимо учитывать возможное повышение бронхиальной обструкции под влиянием бета-блокаторов и тщательно подбирать дозу для пациентов, страдающих бронхиальной астмой или ХОЗЛ, из-за риска развития острого бронхоспазма, который может быть летальным.

Рекомендовано осуществлять контроль сердечной деятельности, а именно ЭКГ.

Побочные реакции.

Большинство нижеприведенных нежелательных эффектов можно объяснить антихолинергическими и бета-адренергическими свойствами Фривэй Комби.

Частота случаев в соответствии с Конвенцией MedDRA: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$); единичные ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); редкие ($<1/10000$); неизвестно (нельзя определить по имеющимся данным).

Со стороны иммунной системы: единичные – анафилактические реакции*, гиперчувствительность*; неизвестно – пурпура.

Со стороны обмена веществ, метаболизма: единичные – гипокалиемия; редкие – повышение уровня глюкозы в крови.

Со стороны психики: нечасто – нервозность; единичные – агитация, психические изменения.

Психические нарушения проявляются в повышенной возбудимости, гиперактивном поведении, расстройствах сна и галлюцинациях. Это наблюдалось главным образом у детей в возрасте до 12 лет.

Со стороны нервной системы: нечасто – головная боль, тремор, головокружение; неизвестно – гиперактивность.

Со стороны органов зрения: единичные – глаукома*, повышение внутриглазного давления*, нарушение аккомодации*, мидриаз* нечеткость зрения*, боль в глазах*, отек роговицы*, конъюнктивальная гиперемия*, появление ореола перед глазами*.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – тахикардия, учащенное сердцебиение; единичные – аритмии, фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия*, ишемия миокарда*; неизвестно – ангинальная боль, вентрикулярная экстрасистолия.

Со стороны дыхательной системы: часто – кашель; нечасто – фарингит, дисфония; единичные – бронхоспазм, раздражение горла, фарингеальный отек, ларингоспазм*, парадоксальный бронхоспазм (вызванный ингаляцией)*, сухость в горле*; неизвестно – местное раздражение.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто – тошнота, рвота, сухость во рту; единичные – стоматит, глоссит, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта**, диарея, запор*, отек слизистой оболочки ротовой полости*, изжога.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: единичные – крапивница, сыпь, зуд, ангиоэдема*, петехии, гипергидроз*.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: единичные – мышечная слабость, мышечный спазм, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: единичные – задержка мочи.

Результаты исследования: нечасто – повышение систолического артериального давления; единичные – снижение диастолического артериального давления, тромбоцитопения.

* Побочные явления, которые не наблюдались во время любого клинического исследования препарата. Частота указана за верхней границей 95 % доверительного интервала, рассчитанного от общего количества пациентов, получивших лечение в соответствии с Инструкцией ЕС по составлению Короткой характеристики лекарственного средства (3/4968 = 0,00060, что означает «единичные» явления).

** Особенно больные муковисцидозом могут быть более склонны к развитию нарушений моторики желудочно-кишечного тракта при применении ингаляционных антихолинергических компонентов (которые содержатся в препарате Фривэй Комби).

Как и другие лекарственные средства для ингаляционной терапии, Фривэй Комби может вызвать симптомы местного раздражения. Наиболее распространенными побочными эффектами, выявленными в ходе клинических исследований, были кашель, ощущение сухости во рту, головная боль, тремор, фарингит, тошнота, головокружение, дисфония, тахикардия, учащенное сердцебиение, рвота, повышение систолического артериального давления и нервозность.

Срок годности. 2 года.

Срок годности после первого раскрытия флакона 6 месяцев.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

Не нужны специальные условия хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 20 мл или 25 мл во флаконе. По 1 флакону в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Дата последнего пересмотра. 03.01.2018.