

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 антихолинергическими средствами.

Код АТХ R03A L01.

Фармакодинамика

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

Ипратропия бромид – четвертичное аммониевое соединение с антихолинергическими (парасимпатолитическими) свойствами. Он ингибирует вагусные рефлексы за счет антагонистического взаимодействия с ацетилхолином, медиатором, который обеспечивает передачу импульса блуждающего нерва. Антихолинергические 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 бромид 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.

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, тахиаритмия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Хроническое сопутствующее применение Фривэй Комби с другими антихолинергическими 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 теофиллин);
- 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;
- феохромоцитома;
- 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 мидриаз, повышение внутриглазного давления, закрытоугольная глаукома, боль в глазах), которые возникали в результате попадания в глаз аэрозоля ипратропия бромидом 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.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с 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.

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 гидробромида в комбинации и отдельно отсутствуют. Доклинические исследования с индивидуальными компонентами – ипратропия бромидом и фенотерола гидробромидом – показали отсутствие нежелательных воздействий на фертильность.

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 бромид 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 бромидом (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 – ажитация, 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*, мириаз* 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 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.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).