

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### Nasoryl 0,5 mg/ml + 0,6 mg/ml sprej za nos, otopina (ksilometazolinklorid + ipratropijev bromid)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Nasoryl ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Nasoryl.

Detaljne upute o primjeni lijeka Nasoryl, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

#### Što je Nasoryl i za što se koristi?

Nasoryl je hibridni generički lijek. To znači da je on u suštini istovjetan referentnom lijeku *Otrivin Comp 0.5 mg/ml + 0.6 mg/ml sprej za nos, otopina* koji sadrži istu djelatnu tvar, a namijenjen je za lokalnu primjenu u nos. To znači da se Nasoryl i *Otrivin Comp sprej za nos* ne mogu izravno usporediti određivanjem koncentracije u krvi. Iz tog se razloga koristi izraz hibridni generički lijek.

Nasoryl se primjenjuje u odraslih za liječenje simptoma začepljenosti nosa i curenja iz nosa (rinoreje) kod obične prehlade.

#### Kako djeluje Nasoryl?

Nasoryl je kombinirani lijek koji sadrži dvije različite tvari: ksilometazolinklorid i ipratropijev bromid. Ipratropijev bromid smanjuje sekreciju iz nosa (curenje nosa), a ksilometazolinklorid smanjuje otečenost nosne sluznice (začepljenost nosa).

#### Kako se primjenjuje Nasoryl?

Nasoryl je sprej za nos, otopina i primjenjuje se u nos.

Preporučena doza za odrasle je po jedan potisak u svaku nosnicu po potrebi, najviše 3 puta na dan tijekom najduže 7 dana. Između doza treba proteći najmanje 6 sati. Ne smije se prekoračiti 3 doze dnevno u svaku nosnicu.

Nasoryl se ne smije koristiti dulje od 7 dana jer dugotrajnije liječenje dekonjestivima za nosnu sluznicu, kao što je ksilometazolin (jedna od djelatnih tvari lijeka Nasoryl), može prouzročiti oticanje nosne sluznice.

Preporučuje se prekinuti liječenje lijekom Nasoryl čim se simptomi povuku, čak i ako je prošlo manje od 7 dana liječenja, kako bi se rizik od nuspojava sveo na najnižu mjeru.

Iskustvo s primjenom lijeka Nasoryl u bolesnika starijih od 70 godina je ograničeno.

Nasoryl se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Prije primjene spreja za nos uvijek je potrebno ispuhati nos. Prije prve uporabe treba pripremiti pumpicu pritiskivanjem 4 puta u prazno. Nakon toga pumpica će svaki put biti

sprema za primjenu tijekom redovite svakodnevne uporabe. Ako lijek nije korišten dulje od 6 dana, pumpicu će trebati ponovno pripremiti pritiskivanjem najmanje 2 puta u prazno.

Prilikom primjene lijeka bočicu je potrebno držati uspravno i blago nagnuti glavu prema naprijed. Jednu nosnicu potrebno je zatvoriti pritiskom prstom sa strane, a vršak raspršivača potrebno je uvesti u drugu nosnicu. Pumpicu treba brzo pritisnuti i istovremeno udahnuti kroz nos te potom ponoviti postupak na drugoj nosnici.

Nakon primjene pumpicu treba pažljivo obrisati suhom i čistom papirnatom maramicom i staviti zaštitni poklopac.

Iz higijenskih razloga i zbog sprječavanja širenja zaraza svako pakiranje spreja bi trebala koristiti samo jedna osoba.

Učinak se javlja u roku od 5 do 15 minuta. Potrebno je paziti da se sprej ne nanosi u blizinu očiju.

Ovaj lijek se izdaje na recept, u ljekarni.

### **Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Nasoryl?**

Nasoryl je hibridni generički lijek i smatra se terapijskim ekvivalentom referentnom lijeku *Otrivin Comp 0,5 mg/ml + 0,6 mg/ml sprej za nos, otopina*. Koristi i rizici primjene hibridnog generičkog lijeka smatraju se jednakima referentnom lijeku za kojeg su provedena odgovarajuća ispitivanja kojima je dokazana sigurnost i djelotvornost.

### **Koje su moguće nuspojave lijeka Nasoryl?**

Kao i svi drugi lijekovi, Nasoryl može izazvati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

U slučaju pojave bilo kojeg od sljedećih simptoma treba odmah prekinuti primjenu Nasoryl spreja za nos i obratiti se liječniku:

- Znakovi preosjetljivosti (alergijske reakcije) kao što su poteškoće s disanjem, govorom ili gutanjem; oticanje lica, usana, jezika ili grla; izražen svrbež kože s crvenim osipom i uzdignućima kože koje svrbe (koprivnjača/urtikarija)
- Osjećaj lupanja srca i ubrzan rad srca
- Poremećaji vida (koji uključuju zamagljen vid, pogoršanje glaukoma ili povišeni očni tlak), krugove/aureole oko svjetala i/ili bol u oku.

Zabilježene su sljedeće nuspojave:

#### Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- Krvarenje iz nosa, suhoća nosa.

#### Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- Nelagoda u nosu, začepjenost nosa, suho grlo, nadraženo grlo, bol u nosu
- Suha usta
- Promjena osjeta okusa, glavobolja.

#### Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- Osjećaj lupanja srca, ubrzan rad srca
- Ulkus (čir) u nosu, bol u grlu, kihanje, kašalj, promuklost

- Želučane smetnje, mučnina
- Promjena osjeta mirisa, omaglica, drhtanje
- Nelagoda, umor
- Nesanica
- Nadraženost očiju, suhe oči.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- Curenje iz nosa.

Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

- Nepravilan rad srca
- Preosjetljivost (alergijska reakcija)
- Svrbež, osip, uzdignuća kože koja svrbe (koprivnjača/urtikarija)
- Otežano fokusiranje pogleda, pogoršanje glaukoma zatvorenog kuta, bol u oku, opažanje svjetlucanja i bljeskova pred očima, povišen očni tlak, zamagljen vid, proširenje zjenica, krugovi/aureole oko svjetala
- Nelagoda u sinusima, iznenadni grč mišića grla, oticanje grla
- Otežano gutanje
- Nelagoda u prsištu, žeđ
- Otežano pražnjenje mokraćnog mjehura.

Da bi se rizik od nuspojava, kao što su krvarenje iz nosa i drugi učinci na nos, smanjio na najnižu moguću mjeru preporučuje se prestanak uporabe lijeka Nasoryl kada se simptomi povuku, čak i ako je prošlo manje od 7 dana liječenja.

**Na koji način je Nasoryl odobren?**

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Nasoryl odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Otrivin Comp 0,5 mg/ml + 0,6 mg/ml sprej za nos, otopina*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Nasoryl veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

**Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Nasoryl?**

Kako bi se osiguralo da se Nasoryl koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, uvrštene su sigurnosne informacije u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Nasoryl, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i pacijenti.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju pacijenti i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

**Ostale informacije o lijeku Nasoryl**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Nasoryl 0,5 mg/ml + 0,6 mg/ml sprej za nos, otopina u promet u Republici Hrvatskoj dano je 04. srpnja 2016. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Nasoryl, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u listopadu 2016.

# **Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku**

## **Znanstvena rasprava**

**Nasoryl 0,5 mg/ml + 0,6 mg/ml sprej za nos, otopina  
(ksilometazolinklorid + ipratropijev bromid)**

**Datum: Listopad 2016.**

## I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijeka Nasoryl 0,5 mg/ml + 0,6 mg/ml sprej za nos, otopina, nositelja odobrenja Jadran Galenski laboratorij d.d., dana 04. srpnja 2016. godine.

Ovaj lijek indiciran je za simptomatsko liječenje nosne kongestije i rinoreje povezane s običnom prehladom u odraslih.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Djelatne tvari u lijeku Nasoryl su ksilometazolinklorid i ipratropijev bromid. Ksilometazolinklorid je simpatomimetik koji djeluje na  $\alpha$ -adrenergičke receptore. Ima vazokonstriksijski učinak koji nastaje nakon 5 do 10 minuta i traje 6 do 8 sati.

Ipratropijev bromid je kvarterni amonijev spoj s antikolinergičkim učinkom. Primjena ipratropijevog bromida u nos smanjuje sekreciju iz nosa putem kompetitivne inhibicije kolinergičkih receptora smještenih u nosnom epitelu. Učinak se obično postiže u roku od 15 minuta i u prosjeku traje 6 sati.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Nasoryl 0,5 mg/ml + 0,6 mg/ml sprej za nos, otopina dano je na temelju članka 32. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 90/14.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek hibridni generički lijek referentnog lijeka *Otrivin Comp 0,5 mg/ml + 0,6 mg/ml sprej za nos, otopina*, nositelja odobrenja Novartis Sverige AB, odobrenog 2006. godine u Švedskoj.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Lijek Nasoryl 0,5 mg/ml + 0,6 mg/ml sprej za nos, otopina opremljen je u plastičnu bočicu s odmjernim plastičnim sustavom za raspršivanje s nastavkom za nos i zaštitnim poklopcem. 1 ml spreja za nos, otopine sadrži 0,5 mg ksilometazolinklorida i 0,6 mg ipratropijevog bromida, odnosno jedan potisak spreja (140  $\mu$ l) sadrži 70  $\mu$ g ksilometazolinklorida i 84  $\mu$ g ipratropijevog bromida.

Pomoćne tvari u lijeku Nasoryl su dinatrijev edetat, glicerol (85%), pročišćena voda, kloridna kiselina i natrijev hidroksid.

### II.2 Djelatna tvar

#### Ksilometazolinklorid

Djelatna tvar ksilometazolinklorid opisana je u Europskoj farmakopeji.

Ksilometazolinklorid je bijeli do gotovo bijeli kristalični prašak dobro topljiv u vodi, 96%-tnom etanolu i metanolu.

Za djelatnu tvar ksilometazolinklorid korištena je CEP procedura. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM).

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar ksilometazolinklorid je odgovarajući. Proizvođač je u zahtjev kakvoće uključio sva ispitivanja propisana monografijom Europske farmakopeje i Ovjernicom Europske farmakopeje. Dostavljeni su certifikati analize za tri serije djelatne tvari koji su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja djelatne tvari 4 godine uz čuvanje u odgovarajućem spremniku koji je također opisan u CEP-u.

### Ipratropijev bromid

Djelatna tvar ipratropijev bromid opisana je u Europskoj farmakopeji.

Ipratropijev bromid je bijeli do gotovo bijeli kristalični prašak, topljiv u vodi, lako topljiv u metanolu, slabo topljiv u etanolu (96%).

Proizvođač lijeka koristi djelatnu tvar dvaju proizvođača. Za djelatnu tvar korištene su CEP procedure.

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar ipratropijev bromid je odgovarajući. Proizvođač je u zahtjev kakvoće uključio sva ispitivanja propisana monografijom Europske farmakopeje i Ovjernicama Europske farmakopeje. Dostavljeni su certifikati analize za po dvije serije djelatne tvari oba proizvođača koji su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP-ove, prema kojima je period retestiranja djelatne tvari 5 godina uz čuvanje u odgovarajućim spremnicima koji su također opisani u CEP-ovima.

## **II.3 Lijek**

Nasoryl je sprej za nos, otopina koji sadrži djelatne tvari ksilometazolinklorid u koncentraciji od 0,5 mg/ml i ipratropijev bromid u koncentraciji od 0,6 mg/ml. Nasoryl je bistra i bezbojna otopina.

10 ml otopine pakirano je u plastične bočice s odmjernim sustavom za raspršivanje s nastavkom za nos i zaštitnim poklopcem, u kutiji.

Cilj razvoja formulacije bio je razviti lijek esencijalno sličan referentnom lijeku *Otrivin Comp 0,5 mg/ml + 0,6 mg/ml näspray, lösning* te su korištene jednake koncentracije djelatnih tvari kao i iste pomoćne tvari.

Razvoj lijeka proizvođač je proveo u skladu s *Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products (EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr) for nasal liquids / non-pressurised multiple use metered dose sprays*. U usporedbi s referentnim lijekom može se zaključiti da su lijekovi slični na temelju priloženih rezultata ispitivanja i obrazloženja proizvođača.

Proizvodni postupak lijeka je odgovarajuće opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Provodi se u nekoliko koraka: vaganje, priprema koncentrirane otopine, priprema bulk otopine lijeka, sterilna filtracija i aseptičko punjenje u bočice te se smatra nestandardnim postupkom. Priloženi su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi su zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka koji propisuju sva ispitivanja bitna za ovaj farmaceutski oblik, a razlikuju se jedino u postavljenim širim granicama za onečišćenja u roku valjanosti lijeka. Zahtjev kakvoće lijeka postavljen je u skladu s ICH smjernicama te EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr, *Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products*. Sve analitičke metode su odgovarajuće opisane i validirane.

Dostavljeni su rezultati analize za tri validacijske serije lijeka prema predloženom zahtjevu kakvoće. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na serijama lijeka proizvodne veličine u pakiranju predloženom za tržište. Rezultatima ispitivanja fotostabilnosti lijeka potvrđeno je da lijek opremljen u bijelu plastičnu bočicu nije osjetljiv na svjetlo. Temeljem priloženih rezultata prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 30 mjeseci bez posebnih uvjeta čuvanja.

Nakon prvog otvaranja bočice rok valjanosti lijeka je 6 mjeseci.

Podaci o stabilnosti lijeka u primjeni uključeni su u odobreni sažetak opisa svojstava lijeka.

### III. NEKLINIČKI PODACI

Nasoryl je hibridni generički lijek referentnog lijeka *Otrivin Comp 0,5 mg/ml + 0,6 mg/ml sprej za nos, otopina* te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji. Podnositelj je dostavio nekliničko izvješće u kojem je obuhvatio sve potrebne parametre nekliničkih ispitivanja, uključujući i najnovije dostupne podatke, što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

#### **Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)**

S obzirom da se radi o generičkom lijeku, stavljanje ovog lijeka na tržište neće povećati opseg korištenja ksilometazolinklorida i ipratropijevog bromida već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže djelatne tvari ksilometazolinklorid i ipratropijev bromid, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

### IV. KLINIČKI PODACI

Sukladno smjernici *Guideline on the investigation of bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*) za lijekove koji dolaze u obliku otopine i koji se primjenjuju lokalno s ciljem lokalnog učinka, a sadrže istu djelatnu tvar u istom tipu otopine (npr. vodena otopina) u istoj koncentraciji kao i referentni lijek nije potrebno provesti ispitivanje bioekvivalencije. Sukladno smjernici *Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products containing Known Constituents* (CPMP/EWP/239/95), na temelju



dostavljenih usporednih rezultata ispitivanja može se zaključiti da su fizikalno-kemijska svojstva ispitivanog i referentnog lijeka slična te da su lijekovi farmaceutski ekvivalentni te je zaključeno da su ispitivani i referentni lijek za lokalnu primjenu i terapijski ekvivalentni. U skladu s time, podnositelj zahtjeva nije predao klinička ispitivanja već odgovarajuće kliničko izvješće, a klinička dokumentacija temelji se na dostatnim literaturnim referencama.

#### **Farmakovigilancijski sustav**

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF). Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

#### **Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan, RMP*)**

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu sa smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Nasoryl.

## **V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU**

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti provedenog na „sličnoj“ uputi o lijeku za Nasoryl M 0,5 mg/ml + 0,6 mg/ml sprej za nos, otopina koje je prihvaćeno od strane HALMED-a u postupku davanja odobrenja za navedeni lijek.

## **VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE**

Lijek Nasoryl odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i hibridni je generički lijek referentnog lijeka *Otrivin Comp 0,5 mg/ml + 0,6 mg/ml sprej za nos, otopina* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom da se Nasoryl primjenjuje lokalno s ciljem lokalnog učinka, a sadrži istu djelatnu tvar u istom tipu otopine (vodena otopina) u istoj koncentraciji kao i referentni lijek nije bilo potrebno provesti ispitivanje bioekvivalencije. Ustanovljeno je kako su sastav i dobiveni rezultati iz razvoja prijavljenog lijeka usporedivi s referentnim lijekom, uključujući fizikalno-kemijska svojstva bitna za utvrđivanje farmaceutske ekvivalencije te je zaključeno da su ispitivani i referentni lijek za lokalnu primjenu i terapijski ekvivalentni.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećim QRD predlošcima.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Nasoryl 0,5 mg/ml + 0,6 mg/ml sprej za nos, otopina 04. srpnja 2016. godine.