

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

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

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

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

Što je Nasoryl M i za što se koristi?

Nasoryl M 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 M i *Otrivin Comp sprej za nos* ne mogu izravno usporediti određivanjem koncentracije u krvi. Iz tog se razloga koristi izraz hibridni generički lijek.

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

Kako djeluje Nasoryl M?

Nasoryl M 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 M?

Nasoryl M 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 M 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 M), može prouzročiti oticanje nosne sluznice.

Preporučuje se prekinuti liječenje lijekom Nasoryl M 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 M u bolesnika starijih od 70 godina je ograničeno.

Nasoryl M 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

spremna 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 M?

Nasoryl M 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 M?

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

U slučaju pojave bilo kojeg od sljedećih simptoma treba odmah prekinuti primjenu Nasoryl M 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, začepljenost 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 M kada se simptomi povuku, čak i ako je prošlo manje od 7 dana liječenja.

Na koji način je Nasoryl M odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Nasoryl M 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 M 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 M?

Kako bi se osiguralo da se Nasoryl M 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 M, 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 M

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Nasoryl M 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 M, 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 M 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 M 0,5 mg/ml + 0,6 mg/ml sprej za nos, otopina, nositeljja 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 M su ksilometazolinklorid i ipratropijev bromid. Ksilometazolinklorid je simpatomimetik koji djeluje na α -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 M 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 M 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 μ l) sadrži 70 μ g ksilometazolinklorida i 84 μ g ipratropijevog bromida.

Pomoćne tvari u lijeku Nasoryl M su dinatrijev edetat, pročišćena morska voda, 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 M 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 M 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 stabilnu vodenu otopinu djelatnih tvari s morskom vodom za primjenu u nos, sa sličnim fizikalno-kemijskim osobinama kao referentni lijek *Otrivin Comp 0,5 mg/ml + 0,6 mg/ml nässpray, lösning*. Formulacija je razvijena prema referentnom lijeku te su korištene jednake koncentracije djelatnih tvari kao i iste pomoćne tvari uz dodatak pročišćene morske vode.

Razvoj lijeka proizvođač je proveo u skladu s *Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products (EMA/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.

U sastavu lijeka koriste se farmakopejske pomoćne tvari te jedna nefarmakopejska pomoćna tvar: pročišćena morska voda. Dostavljeni podaci o pročišćenoj morskoj vodi ocijenjeni su odgovarajućima.

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 M 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. Ispitivani lijek Nasoryl M se od referentnog lijeka razlikuje u tome što Nasoryl M dodatno sadrži i pročišćenu morsku vodu. S obzirom da je potvrđeno da su fizikalno-kemijska svojstva ispitivanog i referentnog lijeka slična, ne očekuje se da bi razlika u pomoćnoj tvari morskoj vodi mogla utjecati na omjer djelotvornosti i sigurnosti ispitivanog lijeka Nasoryl M. 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 M.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost Upute o lijeku ispitana je u skladu sa zahtjevom članka 99. Zakona o lijekovima NN 76/13. i 90/14. Ispitana je razumljivosti upute o lijeku na hrvatskom jeziku.

Rezultati ispitivanja razumljivosti upute o lijeku zadovoljavaju kriterije sukladno smjernici *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use*.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Nasoryl M 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 M 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. Nasoryl M se od referentnog lijeka razlikuje u tome što Nasoryl M dodatno sadrži i pročišćenu morsku vodu. Ustanovljeno je

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

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 M 0,5 mg/ml + 0,6 mg/ml sprej za nos, otopina 04. srpnja 2016. godine.