

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### Meralys Duo 1 mg/ml + 50 mg/ml sprej za nos, otopina (ksilometazolinklorid, dekspantenol)

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

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

#### Što je Meralys Duo i za što se koristi?

Meralys Duo je hibridni generički lijek. To znači da je on esencijalno sličan referentnom lijeku *nasic O.K.* koji sadrži istu kombinaciju djelatnih tvari, a namijenjen je za lokalnu primjenu.

Jedina razlika u kvalitativnom sastavu lijeka Meralys Duo i referentnog lijeka je ta što predmetni lijek sadrži pročišćenu morsku vodu kao dodatnu pomoćnu tvar.

Meralys Duo i *nasic O.K.* se ne mogu izravno usporediti određivanjem njihove koncentracije u krvi. Iz tog se razloga koristi izraz hibridni generički lijek.

Referentni lijek je onaj za kojeg je u odgovarajućim kliničkim ispitivanjima dokazano da je djelotvoran i siguran, te je već najmanje deset godina u primjeni na tržištu Europske unije. Generički lijek je lijek koji sadrži iste djelatne tvari u istoj količini kao referentni lijek te dolazi u istom obliku kao referentni lijek. Iako generički lijek ima različit naziv u odnosu na referentni lijek, sigurnost i djelotvornost generičkog i referentnog lijeka moraju biti jednake.

Lijek Meralys Duo koristi se za:

- smanjenje osjećaja začepljenosti nosa tijekom upale sluznice nosa (rinitis) i poticanje cijeljenja oštećene kože i sluznice;
- ublažavanje simptoma nealergijske upale sluznice nosa (vazomotorni rinitis);
- liječenje otežanog disanja na nos nakon operacije nosa.

Lijek Meralys Duo namijenjen je za primjenu u odraslih, adolescenata i djece starije od 6 godina.

#### Kako djeluje Meralys Duo?

Lijek sadrži dvije djelatne tvari, ksilometazolinklorid i dekspantenol.

Djelatna tvar ksilometazolinklorid izaziva stezanje krvnih žila u sluznici nosa i tako smanjuje otečenost sluznice, a djelatna tvar dekspantenol je derivat pantotenske kiseline, vitamina koji potiče cijeljenje rana i štiti sluznicu.

#### Kako se primjenjuje Meralys Duo?

Uobičajena doza za odrasle, adolescente i djecu stariju od 6 godina je 1 potisak lijeka Meralys Duo u svaku nosnicu, do najviše 3 puta na dan.

Doziranje ovisi o osjetljivosti i kliničkom odgovoru pojedinca. Ne smiju se koristiti doze veće od preporučenih.

Lijek se ne smije koristiti duže od 5 dana, osim ako liječnik nije preporučio drugačije. O duljini trajanja primjene kod djece potrebno se posavjetovati s liječnikom.

Dugotrajna primjena ovog lijeka može dovesti do kroničnog oticanja te do stanjenja (atrofije) nosne sluznice. Bolesnici s povišenim intraokularnim tlakom (glaukom, posebno glaukom uskog kuta) trebaju se savjetovati s liječnikom prije primjene ovog lijeka.

Ovaj lijek se izdaje bez recepta, u ljekarni.

### **Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Meralys Duo?**

Budući da je Meralys Duo sprej koji se primjenjuje lokalno u nos, jednak farmaceutski sastav ovog lijeka te referentnog lijeka smatra se dovoljnim dokazom terapijske ekvivalentnosti referentnom lijeku *nasic O.K.* Koristi i rizici primjene ovog lijeka smatraju se jednakima onima referentnog lijeka za kojeg su provedena odgovarajuća ispitivanja kojima je dokazana sigurnost primjene i djelotvornost.

### **Koje su moguće nuspojave lijeka Meralys Duo?**

Budući da je Meralys Duo hibridni generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

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

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

### **Na koji način je Meralys Duo odobren?**

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Meralys Duo odgovarajuće farmaceutske kakvoće i esencijalno sličan referentnom lijeku *nasic O.K.* Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Meralys Duo veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

### **Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Meralys Duo?**

Kako bi se osiguralo da se Meralys Duo koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, važne sigurnosne informacije uvrštene su u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Meralys Duo, poput odgovarajućih mjera opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

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

### **Ostale informacije o lijeku Meralys Duo**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Meralys Duo 1 mg/ml + 50 mg/ml sprej za nos, otopina u promet u Republici Hrvatskoj dano je 30. ožujka 2023. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Meralys Duo, 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 kolovozu 2023.

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

## **Znanstvena rasprava**

**Meralys Duo 1 mg/ml + 50 mg/ml sprej za nos, otopina**

**(ksilometazolinklorid, deksipantenol)**

**Datum: Kolovoz 2023.**

## 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 Meralys Duo 1 mg/ml + 50 mg/ml sprej za nos, otopina, nositelja odobrenja JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., dana 30. ožujka 2023. godine.

Meralys Duo je indiciran za dekonjestiju nosne sluznice tijekom rinitisa i poticanje cijeljenja oštećene kože i sluznice, ublažavanje vazomotornog (nealergijskog) rinitisa i liječenje otežanog disanja kroz nos nakon operacije nosa.

Lijek je namijenjen za primjenu u odraslih, adolescenata i djece starije od 6 godina.

Meralys Duo je lijek za nos, kombinacija alfa-adrenergičkog agonista (simpatomimetika) i analoga vitamina za topikalnu primjenu na sluznicu nosa.

Ksilometazolinklorid ima vazokonstriktorno djelovanje i izaziva dekonjestiju sluznice. Dekspantenol je derivat pantotenske kiseline (vitamina B5) koji potiče cijeljenje rana i štiti sluznicu.

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

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Meralys Duo 1 mg/ml + 50 mg/ml sprej za nos, otopina dano je na temelju članka 32. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek hibridni generički lijek referentnog lijeka *Nasic O.K. 1 mg/ml + 50 mg/ml nasal spray, solution*, nositelja odobrenja Cassella - med GmbH & Co. KG, Njemačka, koji je odobren prvi puta u Europskoj uniji 2006. godine.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Meralys Duo je sprej za nos, otopina, a 1 ml otopine sadrži 1 mg ksilometazolinklorida i 50 mg deksipantenola.

Jedan potisak na pumpicu oslobađa 0,1 ml otopine (što odgovara 0,1 g), koja sadrži 0,1 mg ksilometazolinklorida i 5,0 mg deksipantenola.

Lijek je punjen u bijeloj plastičnoj bočici zatvorenoj odmjernim plastičnim 3K sustavom za raspršivanje s HDPE nastavkom za nos i HDPE zaštitnim poklopcem.

Pomoćne tvari u lijeku su kalijev dihidrogenfosfat (E340), natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat (E339), pročišćena morska voda i pročišćena voda.

### II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar ksilometazolinklorid opisana je u Europskoj farmakopeji.

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

Za djelatnu tvar ksilometazolinklorid korištena je CEP procedura proizvođača djelatne tvari. 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).

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.

Dostavljeni zahtjev kakvoće u skladu je sa Ph. Eur. monografijom za ksilometazolinklorid i Ph. Eur. Ovjernicom.

Dostavljeni su odgovarajući opisi metoda ispitivanja uz podatke o validaciji metoda. Rezultati ispitivanja tri serije ksilometazolinklorida unutar su predloženog zahtjeva kakvoće i ukazuju na ujednačenu kakvoću djelatne tvari.

Proizvođač se za stabilnost djelatne tvari poziva na CEP te je prihvaćen je period retestiranja od 4 godine.

Djelatna tvar deksipantenol također je opisana u Europskoj farmakopeji.

Deksipantenol je bezbojna ili blago žućkasta viskozna higroskopna tekućina ili bijeli do gotovo bijeli, kristalični prašak, vrlo lako topljiv u vodi, lako topljiv u etanolu (96%-tnom) i gotovo netopljiv u heptanu.

Za djelatnu tvar deksipantenol korištena je CEP procedura proizvođača djelatne tvari. 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).  
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.

Dostavljeni zahtjev kakvoće u skladu je sa Ph. Eur. monografijom za dekspantenol i Ph. Eur. Ovjernicom.

Dostavljeni su odgovarajući opisi metoda ispitivanja uz podatke o validaciji metoda.

Rezultati ispitivanja tri serije dekspantenola unutar su predloženog zahtjeva kakvoće i ukazuju na ujednačenu kakvoću djelatne tvari.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja stabilnosti 3 serije dekspantenola. Temeljem priloženih rezultata ispitivanja prihvaćen je period retestiranja od 36 mjeseci uz čuvanja na temperaturi nižoj od 25°C u propisanim spremnicima.

### **II.3 Lijek**

Meralys Duo je sprej za nos, otopina, bistre, bezbojne boje.

Formulacija spreja za nos razvijena je prema referentnom lijeku Nasic OK (nositelj odobrenja Cassella - med GmbH & Co. KG). Korištene su jednake koncentracije djelatnih tvari te jednake pomoćne tvari uz razliku dodatka pročišćene morske vode u generičkom lijeku. Obrazloženje o korištenju morske vode u sastavu lijeka ocijenjeno je odgovarajućim temeljem provedenih ispitivanja fizikalno-kemijskih svojstava vode iz Jadranskog mora.

Razvoj formulacije i proizvodnog postupka odgovarajuće je opisan.

U usporedbi s referentnim lijekom gustoća otopine i pH su usporedivi i tijekom čuvanja lijeka. Obzirom na pročišćenu morsku vodu u formulaciji, osmolalnost lijeka Meralys Duo je nešto viša u odnosu na referentni lijek što je odgovarajuće obrazloženo.

Proizvodni postupak je uobičajen za proizvodnju spreja za nos, otopine.

Proizvodni postupak i parametri procesne kontrole ocijenjeni su odgovarajućima. Dostavljeni su podaci o validaciji proizvodnje provedeni na trima proizvodnim serijama lijeka.

Pomoćne tvari koje se nalaze u sastavu lijeka su Ph.Eur. kakvoće osim pročišćene morske vode koja je deklarirana prema zahtjevu proizvođača.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka postavljen je u skladu sa smjernicom *EMA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr - Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products*. Zahtjev kakvoće u roku valjanosti uključuje sva ispitivanja s istim granicama kao i zahtjev kakvoće za puštanje lijeka u promet osim za sadržaj dekspantenola i onečišćenja čije su granice proširene.

Sve metode ispitivanja su odgovarajuće opisane i validirane.

Rezultati ispitivanja serija za puštanje lijeka u promet su unutar predloženih granica zahtjeva kakvoće i ukazuju na ujednačenu kakvoću lijeka.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja stabilnosti za tri serije proizvodne veličine do 6 mjeseci na dugoročnom i ubrzanom uvjetu uskladištenja.

Dodatno su dostavljeni i 18-mjesečni rezultati ispitivanja stabilnosti. Stoga je, u skladu s ICH *Q1E Note For Guidance On Evaluation Of Stability Data* temeljem dostavljenih rezultata prihvaćen rok valjanosti od 24 mjeseca te rok valjanosti nakon otvaranja lijeka od 6 mjeseci.

### III. NEKLINIČKI PODACI

Meralys Duo je generički lijek referentnog lijeka *Nasic O.K. 1 mg/ml + 50 mg/ml nasal spray, solution* te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji 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 dekspantenola, već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže ovu djelatnu tvar, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.



## IV. KLINIČKI PODACI

Zahtjev za davanje odobrenja podnesen je prema članku 32. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.), kao hibridna aplikacija, obzirom da se bioekvivalentnost ne može dokazati ispitivanjem bioraspoloživosti.

Sličnost lijeka Meralys Duo i referentnog lijeka dokazana je *in vitro* usporedbom predmetnih lijekova.

Ispitivanja kliničke djelotvornosti i sigurnosti lijeka Meralys Duo nisu provedena, te se podnositelj zahtjeva poziva na ispitivanja objavljena u literaturi što je prihvatljivo s obzirom na zakonsku osnovu za stavljanje lijeka u promet.

Za predmetni lijek nije priloženo ispitivanje bioekvivalencije, jer su prema smjernicama “*Guideline On The Investigation of Bioequivalence*” (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr \*\*) i *Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents* (CPMP/EWP/239/95) zadovoljeni uvjeti za izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije:

- ispitivani i referentni lijek imaju isti sastav djelatnih tvari, no različit sastav pomoćnih tvari,
- ispitivani i referentni lijek su u trenutku primjene otopina namijenjena za lokalnu primjenu za nos.

Za lijekove za lokalnu primjenu (oralna, nazalna, pulmonarna, okularna, dermalna, rektalna, vaginalna primjena) koji djeluju na mjestu primjene, bez systemske apsorpcije, ispitivanja bioekvivalencije mjerenjem koncentracija u plazmi nisu primjenjiva. Međutim, potrebno je dokazati da je ispitivani lijek terapijski ekvivalentan referentnom lijeku, odnosno da su lijekovi ekvivalentni u smislu djelotvornosti i sigurnosti.

Podnositelj zahtjeva priložio je podatke koji potvrđuju da razlika u sastavu pomoćnih tvari te usporedba fizikalno-kemijskih svojstava (pH, osmolalnosti, gustoće, površinske napetosti i veličine kapi) ne utječu na bioraspoloživost djelatnih tvari. Prema navedenom, izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije je prihvatljivo te je u skladu sa smjernicom.

Dostavljena dokumentacija sadrži odgovarajući pregled objavljenih kliničkih podataka, a budući da ispitivanje bioekvivalencije nije potrebno provesti, ispitivani i referentni lijek smatraju se terapijski ekvivalentnima.

### **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 s važećom verzijom smjernice *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)* Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Meralys Duo.

## **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 tri slične upute o lijeku za Ibuprofen JGL 40 mg/ml oralna suspenzija (dizajn i raspored teksta), Ksilometazolin/dekspantenol Pliva 1 mg/ml + 50 mg/ml sprej za nos, otopina i *Xyladur 0.5 mg/ml nasal spray, solution* (sadržaj i stil) koji su prethodno prihvaćeni u EU.

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

Lijek Meralys Duo odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i hibridni generički lijek referentnog lijeka *Nasic O.K.* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana. S obzirom da su zadovoljeni uvjeti za izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije potvrđena je terapijska ekvivalentnost lijeka Meralys Duo s referentnim lijekom.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Meralys Duo 1 mg/ml + 50 mg/ml sprej za nos, otopina 30. svibnja 2023. godine.