

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

**Meralys HA 1 mg/ml sprej za nos, otopina**  
**Meralys HA 0,5 mg/ml sprej za nos, otopina**  
**(ksilometazolinklorid)**

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

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

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

Meralys HA je lijek s provjerenom medicinskom uporabom. To znači da je djelatna tvar ksilometazolinklorid dobro utvrđene dugotrajne medicinske primjene u Europskoj uniji od najmanje 10 godina, poznate djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene.

Meralys HA pripada skupini lijekova za liječenje bolesti nosa, simpatomimeticima. Koristi se za smanjenje otečenosti sluznice nosa uzrokovane upalom sluznice sinusa (sinusitisom) ili upalom sluznice nosa (rinitisom). Meralys HA 0,5 mg/ml sprej za nos, otopina primjenjuje se za liječenje djece u dobi između 2 i 12 godina starosti. Meralys HA 1 mg/ml sprej za nos, otopina primjenjuje se za liječenje odraslih i djece s 12 ili više godina starosti.

### Kako djeluje Meralys HA?

Djelatna tvar u lijeku Meralys HA, ksilometazolinklorid, pomaže sužavanju krvnih kapilara u nosu smanjujući time oteknuće sluznice nosa. Meralys HA također sadrži hijaluronsku kiselinu (u obliku natrijevog hijaluronata) koja štiti i vlaži sluznicu nosa.

### Kako se primjenjuje Meralys HA?

Meralys HA je sprej za nos, otopina i primjenjuje se u nos.

Uobičajena doza za djecu od 2 do 12 godina je 1 potisak Meralys HA 0,5 mg/ml spreja u svaku nosnicu do 3 puta dnevno. Uobičajena doza za odrasle i djecu stariju od 12 godina je 1 potisak Meralys HA 1 mg/ml spreja u svaku nosnicu do 3 puta dnevno. Sprej se ne bi smio primjenjivati dulje od 5 dana, osim ukoliko liječnik nije propisao drugačije. Primjena se može ponoviti nakon što se liječenje prekinulo na nekoliko dana.

Dugotrajna primjena Meralys HA spreja za nos može dovesti do atrofije sluznice nosa, stoga se kod kroničnih smetnji lijek može primjenjivati samo uz liječnički nadzor.

Ovaj lijek se izdaje bez recepta, u ljekarni.

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

Budući da je ksilometazolinklorid dobro poznata djelatna tvar i njena uporaba u liječenju otečenosti sluznice nosa je dobro utvrđena, nositelj odobrenja dostavio je uz zahtjev za davanje odobrenja podatke iz znanstvene literature. Dostavljeni literaturni podaci potvrđuju učinkovitost i sigurnost primjene ksilometazolinklorida u smanjenju otečenosti sluznice nosa uzrokovane upalom sluznice sinusa (sinusitisom) ili upalom sluznice nosa (rinitisom).

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

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

U slučaju pojave bilo kojeg od sljedećih simptoma treba odmah prekinuti primjenu Meralys HA spreja za nos i obratiti se liječniku (to mogu biti znakovi alergijske reakcije):

- otežano disanje ili gutanje, oticanje lica, usana, jezika ili grla,
- jak svrbež kože, sa crvenim osipom ili uzdignutim neravninama na koži.

Zabilježene su sljedeće nuspojave:

Česte (javljaju se u manje od 1 na 10 osoba):

- privremeni i blagi simptomi iritacije, kao što su peckanje ili suhoća sluznice nosa i/ili grla,
- kihanje.

Manje česte (javljaju se u manje od 1 na 100 osoba)

- alergijske reakcije (osip, svrbež, oticanje kože i sluznica),
- osjećaj začepljenosti nosa (nakon prestanka učinka lijeka),
- krvarenje iz nosa.

Rijetke (javljaju se u manje od 1 na 1000 osoba)

- osjećaj lupanja srca (palpitacije),
- ubrzani otkucaji srca,
- porast krvnog tlaka,
- mučnina.

Vrlo rijetke (javljaju se u manje od 1 na 10 000 osoba)

- nervoza, nemir,
- teškoće usnivanja, nesanica,
- pospanost/omamljenost (najčešće kod djece),
- glavobolja,
- omaglica,
- halucinacije ili konvulzije (najčešće kod djece),
- nepravilni rad srca,
- prestanak disanja (apneja) u male djece ili novorođenčadi.

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

Uz zahtjev za davanje odobrenja predmetnog lijeka priloženi su literaturni podaci o više nekliničkih i kliničkih ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene lijekova koji sadrže ksilometazolinklorid u oblicima namijenjenim za primjenu u nos u liječenju otečenosti sluznice nosa.

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Meralys HA odgovarajuće farmaceutske kakvoće, poznate djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene. Stoga je HALMED zaključio da je korist primjene lijekova Meralys HA 0,5 mg/ml sprej za nos, otopina i Meralys HA 1 mg/ml sprej za nos, otopina 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 Meralys HA?**

Kako bi se osiguralo da se Meralys HA 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 Meralys HA, 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 Meralys HA**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Meralys HA 0,5 mg/ml sprej za nos, otopina i Meralys HA 1 mg/ml sprej za nos, otopina u promet u Republici Hrvatskoj dano je 29. travnja 2015. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Meralys HA, 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 ožujku 2016.

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

## **Znanstvena rasprava**

**Meralys HA 1 mg/ml sprej za nos, otopina**  
**Meralys HA 0,5 mg/ml sprej za nos, otopina**  
**(ksilometazolinklorid)**

**Datum: Ožujak 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 lijekova Meralys HA 0,5 mg/ml sprej za nos, otopina i Meralys HA 1 mg/ml sprej za nos, otopina, nositelja odobrenja Jadran Galenski laboratorij d.d., dana 29. travnja 2015. godine.

Ovaj lijek indiciran je za simptomatsko liječenje kongestije nosne sluznice uzrokovane sinusitisom i rinitisom.

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

Djelatna tvar u lijeku Meralys HA ksilometazolinklorid, derivat imidazolina, je simpatomimetički lijek s alfa-adrenergičnim djelovanjem. Ima vazokonstriktorni učinak i time smanjuje oticanje sluznice, susjednih dijelova ždrijela, olakšava disanje i pospješuje izlučivanje sekreta. Početak djelovanja obično se primijeti unutar 5 do 10 minuta, učinak traje do 10 h; olakšava disanje kroz nos smanjenjem oticanja sluznice i dovodi do poboljšanog izlučivanja sekreta.

Meralys HA također sadrži hijaluronsku kiselinu koja održava sluznicu vlažnom i time je održava u optimalnim uvjetima za proces zacjeljivanja ukoliko je isti potreban.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Meralys HA dano je na temelju članka 34. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 90/14.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na literaturnim podacima. Radi se o djelatnoj tvari provjerene medicinske uporabe (eng. *well established use*) te su umjesto kliničkih i nekliničkih ispitivanja priloženi literaturni podaci, što je u skladu s člankom 34. Zakona o lijekovima.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Lijekovi Meralys HA 0,5 mg/ml i 1 mg/ml sprej za nos, otopina opremljeni su u plastični (HDPE) spremnik od 10 ml s odmjernim plastičnim sustavom za raspršivanje. 1 ml spreja za nos, otopine (za djecu) sadrži 0,5 mg ksilometazolinklorida odnosno jedan potisak spreja (70 µl) sadrži 0,035 mg ksilometazolinklorida. 1 ml spreja za nos, otopine (za odrasle) sadrži 1 mg ksilometazolinklorida odnosno jedan potisak spreja (140 µl) sadrži 0,140 mg ksilometazolinklorida.

Pomoćne tvari u lijeku Meralys HA su pročišćena morska voda, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev hijaluronat i pročišćena voda.

### II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar je ksilometazolinklorid, opisana u Europskoj farmakopeji.

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

Proizvođač lijeka koristi djelatnu tvar dvaju proizvođača. Za djelatnu tvar korištene su CEP procedure. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje,

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

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.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar ksilometazolinklorid je odgovarajući. Proizvođač je u zahtjev kakvoće uključio sva ispitivanja propisana monografijom Europske farmakopeje i Ovjernicama Europske farmakopeje. Izostavljanje ispitivanja mikrobiološke kakvoće iz zahtjeva kakvoće za djelatnu tvar je opravdano s obzirom na prikladno odabrani proizvodni proces i parametre procesne kontrole koji rezultiraju sterilnim lijekom.

Dostavljeni su rezultati analize za tri serije djelatne tvari jednog proizvođača te za dvije serije djelatne tvari drugog proizvođača koji su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari jednog proizvođača djelatne tvari, proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja 4 godine uz čuvanje u odgovarajućim spremnicima. Za djelatnu tvar drugog proizvođača dostavljeni su rezultati ispitivanja stabilnosti do 24 mjeseca (za jednu pilot seriju) i do 12 mjeseci (za 3 proizvodne serije) u dugoročnim uvjetima (25°C/60%RV) te do 6 mjeseci u ubrzanim uvjetima (40°C/75%RV). Na temelju dostavljenih rezultata prihvaćen je period retestiranja djelatne tvari drugog proizvođača 2 godine uz čuvanje u odgovarajućim spremnicima.

### **II.3 Lijek**

Meralys HA je sprej za nos, otopina koji sadrži djelatnu tvar ksilometazolinklorid u dvije jačine: 0,5 mg/ml i 1 mg/ml. Meralys HA je bistra, bezbojna i izotonična vodena otopina.

10 ml otopine pakirano je u HDPE bočice s 3K ili APF<sup>PLUS</sup> odmjernim sustavom za raspršivanje.

Dostavljeni su odgovarajući podaci o farmaceutskom razvoju lijeka. Obrazložen je izbor pomoćnih tvari koje su dobro poznate i prethodno korištene u formulacijama za nos. Cilj razvoja formulacije bio je razviti sterilan sprej za nos bez uporabe konzervansa, jednostavan za proizvesti i stabilan u predloženom spremniku. 3K i APF<sup>PLUS</sup> odmjerni sustavi za raspršivanje su izabrani jer osiguravaju sterilnost formulacije bez uporabe konzervansa te ujednačenost doza. Razvoj lijeka te ispitivanje prikladnosti spremnika za navedenu namjenu provedeni su u skladu sa smjernicom o farmaceutskom razvoju pripravaka za primjenu u dišne putove i pripravaka za nos.

Proizvodni postupak lijeka je odgovarajuće opisan. Provodi se u nekoliko koraka: priprema koncentrirane otopine, razrjeđivanje iste s pročišćenom vodom i pročišćenom morskom vodom, prefiltracija kroz filter 1,2 µm, membranska filtracija kroz set od dva filtra 0,2 µm + 0,2 µm te aseptičko punjenje otopine u bočice i zatvaranje odmjernim sustavom za raspršivanje. Priloženi su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Proizvođač u sastavu lijeka koristi uobičajene pomoćne tvari Ph.Eur. kakvoće te pročišćenu morsku vodu za koju je priložio vlastiti zahtjev kakvoće, opis i validaciju analitičkih metoda te obrazloženje postavljenog zahtjeva kakvoće.

Priloženi su odvojeni 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. Ispitivanje prosječne oslobođene doze lijeka zamijenjeno je ispitivanjem mase otopine koja se oslobodi jednim potiskom raspršivača. Ujednačenost oslobođene doze lijeka zamijenjena je ispitivanjem ujednačenosti mase otopine po potisku, što je prihvatljivo prema smjernici o farmaceutskom razvoju pripravaka za primjenu u dišne putove i pripravaka za nos ukoliko se radi o otopini lijeka.

Sve analitičke metode su odgovarajuće opisane i validirane.

Dostavljeni su rezultati analize za četiri proizvodne serije svake doze lijeka prema predloženom zahtjevu kakvoće. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja stabilnosti lijeka na po dvije pilot serije svake doze lijeka do 24 mjeseca pri 25°C/60% RV i do 6 mjeseci pri 40°C/75% RV te na tri proizvodne serije svake doze lijeka do 18 mjeseci pri 25°C/60% RV i pri 30°C/65% RH i do 6 mjeseci pri 40°C/75% RV. Na temelju dobivenih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je predloženi rok valjanosti lijeka 30 mjeseci bez posebnih uvjeta čuvanja.

Proizvođač je proveo ispitivanje stabilnosti nakon prvog otvaranja bočice na pilot serijama pri temperaturi ispod 25°C te je na temelju dobivenih rezultata prihvaćen predloženi rok valjanosti lijeka u primjeni 6 mjeseci bez posebnih uvjeta čuvanja. Na temelju rezultata ispitivanja fotostabilnosti te ispitivanja stabilnosti lijeka izlaganjem naizmjeničnom zagrijavanju i smrzavanju zaključeno je da lijek nije osjetljiv na svjetlo te kratkotrajno držanje lijeka u zamrzivaču ne utječe na svojstva lijeka.

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

### III. NEKLINIČKI PODACI

#### III.1 Uvod

Meralys HA je odobren kao lijek provjerene medicinske uporabe; neklinička dokumentacija za ovo odobrenje temelji se na literaturnim podacima. Djelatna tvar ksilometazolinklorid je dobro utvrđene dugotrajne medicinske primjene, poznate djelotvornosti i prihvatljive sigurnosti primjene.

#### III.2 Farmakologija

Ksilometazolin je derivat imidazolina koji ima slična farmakološka svojstva kao oksimetazolin, tramazolin, tetrazolin i nafazolin.

Ksilometazolin posjeduje visoki afinitet vezanja za  $\alpha$ -adrenergičke receptore, dok ima vrlo mali ili gotovo nikakav učinak na  $\beta$ -adrenergične receptore *in vivo*. Sluznica nosa u ljudi sadrži  $\alpha_1$ - i  $\alpha_2$ -receptore, čija stimulacija uzrokuje konstrikciju subepitelnog prekapilarnog sfinktera arteriola i venskih sinusa. To dovodi do nazalne dekongestije smanjivanjem edema i otečenosti sluznice nosa.

Budući da se ksilometazolin apsorbira preko sluznice nosa i probavnog sustava, nakon lokalne primjene moguće su interakcije s drugim lijekovima. Istovremena primjena simpatomimetičkih nazalnih dekongestiva s inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI) kao što je tranilcipromin i tricikličkim antidepresivima može dovesti do hipertenzivne krize.

### **III.3 Farmakokinetika**

Nakon oralne primjene <sup>14</sup>C-ksilometazolina u štakora i pasa, ksilometazolin se apsorbira gotovo u potpunosti. Nakon intravenske primjene, ksilometazolin se u štakora i pasa brzo distribuira i akumulira u tkivima (srce, pluća, nadbubrežne žlijezde, tiroidna žlijezda, bubrezi, žlijezde slinovnice, gušterača, jetra). Nakon lokalne primjene otopine ksilometazolinklorida na sluznicu nosa ili konjuktivu, lokalna vazokonstrikcija događa se brzo, unutar 5-10 minuta, a trajanje učinka je do 12 sati (8-12 sati). Ksilometazolin se brzo metabolizira. Nakon intravenske primjene u pasa, brzo se izlučuje nepromijenjen, s vremenom pulueliminacije od 1,85 sati.

### **III.4 Toksikologija**

#### Toksičnost pojedinačne doze

Jednokratna injekcija ksilometazolina u štakora ( $10^{-7}$  do  $10^{-6}$  mol/kg) rezultira smanjenjem krvnog tlaka između 5% i 25% i smanjenjem pulsa od 8% do 22%. Više doze bile su letalne sa znakovima srčanog aresta i pulmonalnog edema kao posljedica prevelikog povećanja krvnog tlaka.

#### Toksičnost ponovljenih doza

Sistemski učinak ponovljenih doza ksilometazolina proučavan je u štakora i pasa nakon oralne primjene u periodu od 3 mjeseca. Visoke doze ksilometazolina u štakora uzrokuju hipertenziju, blago smanjenje unosa hrane, povećanje tjelesne težine ovisno o dozi, blago smanjenje razine glukoze u krvi, kao i povećanje smrtnosti. U pasa su uočene promjene EKG-a u svim dozama, a pri najvišim dozama i patološke promjene u tkivima (srce, bubrezi, jetra i probavni sustav).

Nazalne toksikološke studije u pasa pokazale su da 30-dnevni test toksičnosti nije uzrokovao upalu ili patološke promjene u nosu, kao ni gubitak osjetljivosti tkiva.

#### Genotoksičnost

U ispitivanjima mutagenosti nije pokazan genotoksični potencijal ksilometazolina.

#### Kancerogenost

Nema objavljenih ispitivanja kancerogenosti ksilometazolina.

#### Reproduktivna i razvojna toksičnost

Ksilometazolin nije pokazao fetotoksične učinke u štakora ili miševa u dozama do 7,5 mg/kg/dan. Nema podataka o učinku ksilometazolina na plodnost. U dostupnoj literaturi nema izvješća koja bi ukazivala na kongenitalne abnormalnosti povezane s primjenom ksilometazolina.

### **III.5 Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (Environmental risk assessment, ERA)**

Dostavljeni su podaci o procjeni rizika koju lijek može imati na okoliš. Izračunata lokalna koncentracija u površinskim vodama je značajno ispod granice učinka ksilometazolina (0,01 µg/L), te se smatra da uporaba ovog lijeka neće imati štetan učinak na okoliš. Štoviše, uporaba ovog lijeka preuzet će udio tržišta drugim lijekovima koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske, a koji sadrže djelatnu tvar ksilometazolinklorid, stoga se ne očekuje povećanje količine ksilometazolinklorida u okolišu.



### **III.6 Završno mišljenje o nekliničkim podacima**

Priloženi literaturni podaci su zadovoljavajući, te nije bilo potrebe za novim nekliničkim podacima o toksikologiji.

## **IV. KLINIČKI PODACI**

### **IV.1 Uvod**

Radi se o lijeku provjerene medicinske primjene te nisu provedena klinička ispitivanja s ovim lijekom. Umjesto kliničkih ispitivanja priloženi su literaturni podaci, što je u skladu s člankom 34. Zakona o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.).

### **IV.2 Farmakokinetika**

Dostupni su podaci samo nekoliko farmakokinetičkih ispitivanja u životinja. Ispitivanja u životinja (štakora, pasa i miševa) provedena su s <sup>14</sup>C-ksilometazolinom nakon oralne i intravenske primjene. Nakon lokalne primjene otopine ksilometazolinklorida na sluznicu nosa ili konjuktivu, lokalna vazokonstrikcija događa se brzo, unutar 5-10 minuta, a trajanje učinka je do 12 sati (8-12 sati). Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja s ksilometazolinom u skladu sa suvremenim standardima u zdravih dobrovoljaca. Razlog tome je taj što su terapijske doze ksilometazolina jako niske te su koncentracije u plazmi ispod granice kvantifikacije čak i ako se koriste najosjetljivije instrumentalne metode. Međutim, farmakokinetička svojstva u animalnim modelima ne ukazuju na bilo kakav sigurnosni rizik medicinske uporabe ksilometazolina u ljudi i smatra se da će Meralys HA imati slična farmakokinetička svojstva kao već odobreni lijekovi s ovom djelatnom tvari.

### **IV.3 Farmakodinamika**

Ksilometazolin posjeduje visoki afinitet vezanja za  $\alpha$ -adrenergičke receptore, dok ima vrlo mali ili gotovo nikakav učinak na  $\beta$ -adrenergične receptore. Vezanjem na  $\alpha$ -adrenergičke receptore sluznice nosa uzrokuje konstrikciju dilatiranih krvnih žila i smanjuje edem te na taj način dovodi do nazalne dekongestije.

Hijaluronska kiselina, koja se nalazi u sastavu lijeka, održava sluznicu vlažnom i time je održava u optimalnim uvjetima za proces zacjeljivanja ukoliko je isti potreban.

### **IV.4 Klinička djelotvornost**

Nazalni pripravci koji sadrže ksilometazolin koriste se u liječenju nazalne dekongestije već desetljećima. Dostavljeni su literaturni podaci o više kliničkih ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene lijekova koji sadrže ksilometazolin kojima je dokazan učinak ksilometazolina kao nazalnog dekongestiva u liječenju rinosinuitisa (akutnog, kroničnog, infektivnog ili alergijskog).

Hijaluronska kiselina može poboljšati zacjeljivanje sluznice nosa.

#### **IV.5 Klinička sigurnost**

U preporučenim dozama ne očekuju su sistemski učinci ksilometazolina primijenjenog lokalno na sluznicu nosa. Smatra se da je kratkotrajna uporaba sprejeva za nos s ksilometazolonom sigurna po pitanju lokalne podnošljivosti. Rezultati više kliničkih ispitivanja pokazuju da se nakon 5-10 dnevne primjene ksilometazolina mogu javiti lokalne nuspojave u obliku *rhinitis medicamentosa* (kronična kongestija). Iz ovog razloga uporaba Meralys HA spreja za nos treba biti ograničena na 5 dana.

Ne postoje adekvatna ispitivanja niti epidemiološki podaci o učinku ksilometazolina na fetus, stoga se Meralys HA se ne bi trebao koristiti tijekom trudnoće.

Nije poznato izlučuje li se ksilometazolin u majčinom mlijeku, stoga se ovaj lijek ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja. Također, nije poznat utjecaj ksilometazolina na plodnost.

Složene interakcije mogu nastati pri istovremenoj primjeni ksilometazolina s  $\alpha$ - i  $\beta$ -blokatorima uzrokujući hipotenziju ili hipertenziju i tahikardiju ili bradikardiju.

Istodobna primjena ksilometazolina i inhibitora monoaminoooksidaze (npr. tranilcipromin tipa) ili tricikličkih antidepresiva ili drugih lijekova s potencijalno hipertenzivnim učinkom (npr. doksapram, ergotamin, oksitocin) može dovesti do povišenja arterijskog tlaka kao posljedice djelovanja tih lijekova na kardiovaskularni sustav. Iz tog razloga ne preporuča se istovremena primjena navedenih lijekova.

#### **IV.6 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.

#### **IV.7 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 Meralys HA.

## **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 *Xyladur 0,5 mg/ml nasal spray, solution* te prihvaćenog u decentraliziranom postupku NL/H/1991/001-002/DC.

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

Lijek Meralys HA odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i odobren je kao lijek provjerene medicinske uporabe čija je djelotvornost i sigurnost primjene utvrđena na temelju dugotrajne

medicinske primjene ksilometazolinklorida u Europskoj uniji, za što su dostavljeni literaturni podaci.

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 lijekova Meralys HA 0,5 mg/ml sprej za nos, otopina i Meralys HA 1 mg/ml sprej za nos, otopina 29. travnja 2015. godine.