

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Meralys Comb, 0,5 mg/mL + 0,6 mg/mL, sprej za nos, rastvor

INN: ksilometazolin, ipratropijum-bromid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora sadrži 0,5 mg ksilometazolin-hidrohlorida i 0,6 mg ipratropijum-bromida. Jedna doza spreja (oko 140 mikrolitara) sadrži 70 mikrograma ksilometazolin-hidrohlorida i 84 mikrograma ipratropijum-bromida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sprej za nos, rastvor.
Bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Simptomatsko lečenje nazalne kongestije i rinoreje povezane sa prehladom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Raspršiti po 1 dozu u svaku nozdrvu do 3 puta na dan. Između dve doze mora proći najmanje 6 sati. Ne primjenjivati više od 3 doze dnevno u svaku nozdrvu.

Lečenje ne sme trajati duže od 7 dana (videti odeljak 4.4).

Propisana doza se ne sme prekoračiti. Treba primeniti najmanju efektivnu dozu, tokom najkraćeg mogućeg perioda.

Preporučuje se prekid lečenja kada se simptomi povuku čak i pre isteka maksimalnog trajanja lečenja od 7 dana kako bi se rizik od neželjenih dejstava sveo na najmanju meru (videti odeljak 4.8).

Pedijatrijska populacija

Lek Meralys Comb se ne preporučuje za primenu kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, s obzirom na nedostatak podataka o primeni leka u toj populaciji.

Stariji pacijenti

Postoji samo ograničeno iskustvo sa primenom ovog leka kod pacijenata starijih od 70 godina.

Način primene

Lek je namenjen za nazalnu primenu.

Pre prve upotrebe, potrebno je pripremiti pumpicu sa 4 potiska. Nakon toga pumpica će svaki put biti spremna za primenu tokom redovnog svakodnevnog lečenja. Ako se sadržaj ne rasprši nakon što se pumpica pritisne do kraja, ili ako lek nije korišćen duže od 6 dana, pumpicu treba ponovo pripremiti sa najmanje 2 potiska u prazno.

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

Iz higijenskih razloga i zbog sprečavanja širenja infekcija, jedno pakovanje spreja treba da koristi samo jedna osoba. Paziti da se ne prska u oči.

4.3. Kontraindikacije

- Lek Meralys Comb se ne sme primenjivati kod dece mlađe od 18 godina zbog toga što nema dovoljno podataka o primeni leka u toj populaciji.
- Preosetljivost na neku od aktivnih supstanci ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Poznata preosetljivost na atropin ili slične supstance, npr. hiosciamin i skopolamin.
- Nakon hirurških zahvata kod kojih se prolazi kroz *duru mater* (npr. transsfenoidna hipofizektomija ili druge transnazalne operacije).
- Kod pacijenata sa glaukomom.
- Kod pacijenata sa suvim zapaljenjem sluzokože nosa (*rhinitis sicca*) ili atrofičnim rinitisom.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Ovaj se lek se mora primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji su osetljivi na adrenergičke supstance koje mogu izazvati simptome kao što su poremećaj sna, vrtoglavica, tremor, srčane aritmije ili povišen krvni pritisak.

Ovaj se lek mora primenjivati sa oprezom:

- kod pacijenata sa hipertenzijom, kardiovaskularnim bolestima. Pacijenti sa sindromom dugog QT intervala koji su na terapiji ksilometazolinom mogu biti izloženi povećanom riziku od ozbiljnih ventrikularnih aritmija;
- kod pacijenata sa hipertiroidizmom, dijabetes melitus;
- kod pacijenata sa hipertrofijom prostate i stenozom mokraćne bešike;
- kod pacijenata sa feohromocitomom;
- kod pacijenata sa cističnom fibrozom;
- kod pacijenata koji se leče inhibitorima monoaminoooksidaze (MAO inhibitori) ili koji su ih primali u poslednje dve nedelje (videti odeljak 4.5);
- kod pacijenata koji se leče tricikličnim ili tetracikličnim antidepresivima ili koji su ih primali u poslednje dve nedelje (videti odeljak 4.5);
- kod pacijenata koji se leče beta 2-agonistima (videti odeljak 4.5).

Preporučuje se oprez kod pacijenata koji imaju predispoziciju za:

- glaukom zatvorenog ugla;
- epistaksu (npr. stariji pacijenti);
- paralitički ileus.

Može se pojaviti trenutna hipersenzitivna reakcija, uključujući urtikariju, angioedem, osip, bronhospazam, faringealni edem i anafilaksu.

Lečenje ne sme trajati duže od 7 dana jer hronično lečenje ksilometazolin-hloridom može uzrokovati oticanje sluzokože nosa i hipersekreciju zbog povećane osetljivosti ćelija, tzv. „povratnog dejstva” (engl. „*rebound effect*”) (*rhinitis medicamentosa*).

Pacijentima treba savetovati da izbegavaju raspršivanje leka Meralys Comb u oči ili oko očiju. Ako lek Meralys Comb dođe u kontakt sa očima, može se dogoditi sledeće: privremeno zamagljenje vida, nadraženost, bol i crvenilo očiju. Može nastati i pogoršanje glaukoma zatvorenog ugla.

Pacijentu treba savetovati da ispere oči hladnom vodom ako lek Meralys Comb dođe u direktan kontakt sa očima i da se obrati lekaru ako oseti bol u očima ili ima probleme sa zamagljenim vidom.

Lek čuvati van vidokruga i domašaja dece

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Inhibitori monoaminooksidaze (MAO inhibitori) ili triciklični i tetraciklični antidepressivi	Ne preporučuje se istovremena primena MAO inhibitora ili tricikličnih i tetracikličnih antidepressiva i simpatomimetičkih preparata niti primena MAO inhibitora ili tricikličnih ili tetracikličnih antidepressiva unutar 2 nedelje nakon upotrebe simpatomimetičkih preparata jer to može izazvati značajno povišenje krvnog pritiska. Simpatomimetički preparati dovode do oslobađanja kateholamina, što izaziva jako oslobađanje noradrenalina koji ima vazokonstriktivno dejstvo, što posledično dovodi do povišenja krvnog pritiska. U kritičnim slučajevima povišenja krvnog pritiska, terapiju lekom Meralys Comb treba prekinuti, a povišeni krvni pritisak lečiti (videti odeljak 4.4).
Beta 2-agonisti	Istovremena primena beta 2-agonista i ipratropijum-bromida može uzrokovati povećani rizik od akutnog glaukoma kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju glaukom zatvorenog ugla. Prijavljeni su izolovani slučajevi očnih komplikacija (tj. midrijaza, povišeni intraokularni pritisak, glaukom zatvorenog ugla i bol u oku) kad je ipratropium bromid u obliku aerosola, sam ili u kombinaciji sa beta 2-agonistom, došao u kontakt sa očima (videti odeljak 4.4)

Istovremena primena drugih *antiholinergičkih lekova* može pojačati antiholinergičko dejstvo.

Prethodno navedene interakcije ispitane su za svaku aktivnu supstancu u leku Meralys Comb pojedinačno, ne i za njihovu kombinaciju.

Nisu sprovedena formalna ispitivanja interakcija sa drugim supstancama.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primeni leka Meralys Comb kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su nedovoljne za zaključke u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Ne preporučuje se primena ovog leka tokom trudnoće.

Ksilometazolin

Dostupni podaci ukazuju na moguće sistemsko vazokonstriktorno dejstvo ksilometazolina. S obzirom na njegovo sistemsko vazokonstriktorno dejstvo, ne preporučuje se primena ksilometazolina tokom trudnoće.

Ipratropium

Klinička bezbednost ipratropium bromida tokom trudnoće kod ljudi nije utvrđena. Pretklinički podaci su pokazali embriotoksičnost ipratropium bromida kada se primenjivao kod zečeva putem inhalacije u dozama većim od kliničke doze (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Nema dovoljno podataka da bi se utvrdilo da li se ovaj lek izlučuju u majčino mleko. Ovaj lek se sme koristiti tokom dojenja samo uz savet lekara. Ako je očekivana korist za majku veća od mogućeg rizika za novorođenče, treba razmotriti primenu najmanje efektivne doze i najkraće trajanje terapije.

Ksilometazolin

Nema dokaza o bilo kakvom štetnom uticaju na odojče. Nije poznato da li se ksilometazolin izlučuje u majčino mleko.

Ipratropijum

Nije poznato da li se ipratropijum-bromid izlučuje u majčino mleko.

Plodnost

Nema dovoljno podataka o uticaju ovog leka na plodnost.

Ksilometazolin

Nema odgovarajućih podataka o delovanju ksilometazolina na plodnost i nema dostupnih ispitivanja na životinjama.

Ipratropium

Preklinički podaci nisu pokazali smanjenu plodnost nakon oralne primene ipratropijum-bromida kod pacova u dozama većim od kliničke doze (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Prijavljeni su slučajevi poremećaja vida (uključujući zamagljen vid i midrijazu), vrtoglavice i umora kod primene leka Meralys Comb. Pacijente treba savetovati da, ako osete ove simptome, ne upravljaju vozilima ne rukuju mašinama kao i da ne učestvuju u aktivnostima gde njih ili druge ovi simptomi mogu izložiti riziku.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće zabeležena neželjene reakcije su epistaksa koja nastaje u 14,8% i suvoća nosa koja nastaje u 11,3% pacijenata.

Mnogi zabeleženi neželjeni događaji su takođe simptomi i obične prehlade.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjena dejstva su navedena prema klasifikaciji sistema organa i kategorijama učestalosti. Učestalost se definiše na sledeći način:

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Veoma retko ($< 1/10000$)

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Ksilometazolin i ipratropijum

Sledeća neželjena dejstva zabeležena su u dva randomizovana klinička ispitivanja i jednom neintervencijskom ispitivanju sprovedenom nakon stavljanja leka u promet, kao i tokom postmarketinškog praćenja.

MedDRA klasa sistema organa	Neželjene reakcije	Učestalost
Poremećaji imunskog sistema	Hipertenzitivnost (angioedem, osip, pruritis)	Veoma retko
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Povremeno
Poremećaji nervnog sistema	Poremećaj čula ukusa	Često
	Poremećaj čula mirisa, tremor	Povremeno
Poremećaji oka	Nadraženost oka, suvo oko	Povremeno
	Fotopsija	Nepoznato
Kardiološki poremećaji	Palpitacije, tahikardija	Povremeno
Respiratorni, torakalni i	Epistaksa	Veoma često

medijastinalni poremećaji	Nazalna kongestija, rinalgija	Često
	Ulkus u sluzokoži nosa, disfonija, orofaringealni bol, kijanje	Povremeno
	Rinoreja	Retko
	Nelagodnost u paranazalnim sinusima	Nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	Dispepsija	Povremeno
	Disfagija	Nepoznato
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Umor, nelagodnost,	Povremeno
	Nelagodnost u grudnom košu, žeđ	Nepoznato

Ksilometazolin

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene sa ksilometazolinom u kliničkim ispitivanjima i tokom postmarketinškog praćenja.

MedDRA klasa sistema organa	Neželjene reakcije	Učestalost
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Često
Poremećaji oka	Oštećenje vida	Veoma retko
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Suvoća nosa, nelagodnost u nosu	Često
	Epistaksa	Povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	Često
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Peckanje na mestu primene	Često

Ipratropium bromid

Sledeće neželjene reakcije su identifikovane na osnovu podataka dobijenih u kliničkim ispitivanjima i kroz farmakovigilancu tokom postmarketinškog praćenja.

MedDRA klasa sistema organa	Neželjene reakcije	Učestalost
Poremećaji imunskog sistema	Anafilaktička reakcija, preosetljivost	Nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica, glavobolja	Često
Poremećaji oka	Edem rožnjače, hiperemija konjunktive	Povremeno
	Glaukom, povišeni intraokularni pritisak, poremećaj akomodacije, zamagljen vid, halo vid, midrijaza, bol u oku	Nepoznato
Kardiološki poremećaji	Supraventrikularna tahikardija, palpitacije	Povremeno
	Atrijalna fibrilacija	Nepoznato
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Nadraženo grlo, suvo grlo	Često
	Kašalj	Retko
	Laringospazam, faringealni edem	Nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	Suva usta	Često
	Mučnina	Povremeno
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip, urtikarija, pruritus	Nepoznato
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Retencija urina	Nepoznato

Opis odabranih neželjenih reakcija

Nekoliko neželjenih dejstava navedenih pod „nepoznato“ zabeležena su samo jednom za ovaj lek tokom kliničkih ispitivanja ili tokom postmarketinškog praćenja leka, zato se na osnovu sadašnjeg broja pacijenata lečenih lekom Meralys Comb ne može proceniti učestalost.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje oralnom ili prekomernom topikalnom primenom ksilometazolin-hlorida može uzrokovati tešku vrtoglavicu, znojenje, jako sniženu telesnu temperaturu, glavobolju, bradikardiju, hipertenziju, depresiju disanja, komu i konvulzije. Nakon hipertenzije može uslediti hipotenzija. Mala deca osetljivija su na toksičnost od odraslih.

S obzirom na veoma malu resorpciju nakon nazalne ili oralne primene leka, mogućnost akutnog predoziranja nakon intranazalne primene ipratropijum-bromida gotovo da ne postoji, ali ako dođe do predoziranja, klinička slika uključuje suva usta, otežanu akomodaciju oka i tahikardiju. Lečenje je simptomatsko.

Značajno predoziranje može uzrokovati antiholinergičke simptome centralnog nervnog sistema kao što su halucinacije, koje treba lečiti inhibitorima holinesteraze.

Odgovarajuća potporna terapija treba da se primeni kod svih pacijenata kod kojih se sumnja na predoziranje, a ako je opravdano, treba da se primeni hitna simptomatska terapija pod nadzorom lekara. To podrazumeva praćenje pacijenta najmanje 6 sati. U slučaju teškog predoziranja sa srčanim zastojem, reanimaciju treba nastaviti još najmanje 1 sat. Dalje lečenje treba da bude kako je klinički indikovano ili prema preporuci nacionalnih centara za kontrolu trovanja, gde je to dostupno.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: nazalni preparati; adrenomimetici, kombinacije bez kortikosteroida.

ATC šifra: R01AB06

Ksilometazolin-hidrochlorid je simpatomimetik koji deluje na alfa-adrenergičke receptore.

Ksilometazolin ima vazokonstriktivno dejstvo koji nastaje nakon 5-10 minuta i traje 6-8 sati.

Ipratropijum-bromid je kvaternarno amonijumovo jedinjenje sa antiholinergičkim dejstvom.

Nazalna primena smanjuje sekreciju iz nosa preko kompetitivne inhibicije holinergičkih receptora smeštenih u epitelu nosa. Dejstvo se obično postiže u roku od 15 minuta i u proseku traje 6 sati.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon primene jedne doze po nozdrvi, od 140 mikrograma ksilometazolina i 84 mikrograma ipratropijum-bromida kod 24 zdrava ispitanika, srednja maksimalna koncentracija ipratropijum-bromida od 0,085 nanograma/mL bila je postignuta 1 sat nakon primene, dok je srednja maksimalna koncentracija ksilometazolina od 0,13 nanograma/mL bila postignuta 2 sata nakon primene. Koncentracije u krvi su bili veoma male. Međutim, na osnovu dostupnih podataka očekuje se da će kod predloženog doziranja od 3 puta na dan doći do kumulacije ipratropijum-bromida i posebno ksilometazolina.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci o bezbednosti za ksilometazolin i ipratropijum-bromid nisu otkrili nalaze koji su relevantni za preporučeno doziranje i upotrebu ovog leka.

Karcinogeneza i mutageneza

Nema dostupnih podataka o karcinogenosti za ksilometazolin-hidrochlorid. Međutim dostupni *in vitro* i *in vivo* podaci o genotoksičnosti ili ova aktivna supstanca ne ukazuje na genotoksični potencijal.

Pretkliničke studije sa ipratropijum-bromidom pokazale su da ovo jedinjenje nije mutageno, genotoksično ili karcinogeno.

Reproduktivna toksičnost

Pretklinički podaci o reproduktivnoj i razvojnoj toksikologiji ksilometazolina nisu dostupni.

Pretklinički podaci za ipratropijum-bromid pokazali su embriotoksičnost nakon inhalacione primene kod kunića, u dozi koja je bila približno 14 puta veća od kliničke doze, na osnovu ekvivalentne doze za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Dinatrijum-edetat;
- Morska voda, prečišćena;
- Glicerol (85%);
- Hlorovodonična kiselina, razblažena (za podešavanje pH);
- Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);
- Voda, prečišćena.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe je 3 godine.

Rok upotrebe leka nakon prvog otvaranja: 6 meseci.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je višedozna bočica od HDPE sa pumpom za doziranje na vratu bočice i plastičnim poklopcem.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 1 višedozna bočica sa pumpom za doziranje i Uputstvo za lek. Bočica sadrži 10 mL rastvora što približno odgovara 70 doza.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

JGL D.O.O. BEOGRAD-SOPOT
Milosava Vlajića 110A, Beograd - Sopot

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000454826 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 18.10.2018.
Datum obnove dozvole: 17.04.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2024.