

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Maresyl Comb 0,5 mg/0,6 mg v 1 ml pršilo za nos, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 0,5 mg ksilometazolinijevega klorida in 0,6 mg ipratropijevega bromida.
1 vpih (140 mikrolitrov) vsebuje 70 mikrogramov ksilometazolinijevega klorida in 84 mikrogramov ipratropijevega bromida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

pršilo za nos, raztopina
Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje kongestije nosne sluznice in rinoreje povezane z navadnim prehladom pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

1 vpih v vsako nosnico največ 3-krat na dan. Med dvema odmerkoma mora preteči najmanj 6 ur.
Dnevna odmerka, 3 vpihov v vsako nosnico, se ne sme preseči.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje ne sme trajati več kot 7 dni (glejte poglavje 4.4).

Po ublažitvi simptomov je priporočljivo zdravljenje prekiniti, tudi če se čas najdaljšega trajanja zdravljenja 7 dni še ni iztekel. Tako je tveganje za neželene učinke čim manjše (glejte poglavje 4.8). Če se po 7 dneh zdravljenja bolnik ne počuti bolje ali se počuti slabše, je treba oceniti njegovo klinično stanje.

Dolgotrajna in pretirana uporaba lahko povzroči reaktivno hiperemijo ali povratno kongestijo (glejte poglavje 4.4).

Zdravila se ne sme uporabiti več kot 3-krat na dan.

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Maresyl Comb pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, zaradi nezadostnih podatkov, ni priporočljiva.

Starostniki

Na voljo je le malo izkušenj z uporabo zdravila pri bolnikih, starejših od 70 let.

Način uporabe

Zdravilo je namenjeno za nazalno uporabo.

Pred prvo uporabo je treba pršilo za nos pripraviti tako, da se 4-krat pritisne na pršilni nastavek in razprši v prazno, da se doseže enakomernost odmerka. Po tem bo pršilo za nos ostalo pripravljeno za uporabo med rednim vsakodnevnim zdravljenjem. Če se zdravila ni uporabljalo več kot 6 dni, je treba pršilo za nos ponovno pripraviti tako, da se najmanj 2-krat razprši v prazno, da se doseže enakomernost odmerka.

Po uporabi je treba pršilni nastavek previdno obrisati s suhim in čistim papirnatim robčkom in namestiti zaščitno zaporko.

Iz higienskih razlogov in zaradi preprečevanja širjenja okužb, mora eno pršilo za nos uporabljati samo ena oseba.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Znana preobčutljivost na atropin ali podobne snovi, npr. hiosciamin in skopolamin.
- Po kirurških posegih, pri katerih lahko pride do predrtja fibrozne zunanje ovojnice osrednjega živčevja (*dura mater*), npr. pri transsfenoidalni hipofizektomiji in drugih transnazalnih posegih.
- Bolniki z glavkomom.
- Bolniki s suhim vnetjem nosne sluznice (*rhinitis sicca*).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih s:

- hipertenzijo, srčno-žilnimi boleznimi.
- hipertiroidizmom, sladkorno boleznijo,
- hipertrofijo prostate, stenozo vratu sečnega mehurja,
- feokromocitomom.

Pri bolnikih s sindromom dolgega intervala QT, ki se zdravijo s ksilometazolinom, obstaja večje tveganje za pojav resne ventrikularne aritmije.

Previdnost je priporočljiva pri bolnikih, ki so nagnjeni:

- k razvoju glavkoma zaprtega zakotja,
- k epistaksi (npr. pri starostnikih),
- k paralitičnemu ileusu,
- k cistični fibrozi.

V redkih primerih se lahko pojavijo takojšnja preobčutljivost, vključno z urtikarijo, angioedemom, izpuščajem, bronhospazmom, edemom žrela in anafilaksijo.

Zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih s povečano občutljivostjo na adrenergične učinkovine, ki lahko povzročajo simptome, kot so motnje spanja, omotica, tremor, srčne aritmije ali zvišan krvni tlak.

Uporaba zdravila Maresyl Comb pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, zaradi nezadostnih podatkov o uporabi zdravila pri tej populaciji, ni priporočljiva.

Zdravljenje ne sme trajati več kot 7 dni, saj dolgotrajna uporaba in preveliko odmerjanje ksilometazolinovega klorida lahko povzroči otekanje nosne sluznice in povečano sekrecijo zaradi povečane občutljivosti celic oziroma zaradi "povratnega učinka". Kot končni izid se lahko razvije

kronična kongestija (*rhinitis medicamentosa*) in atrofija nosne sluznice (*ozena*) (glejte poglavje 4.2).

Bolnike je treba opozoriti, da ne smejo pršiti zdravila Maresyl Comb v oko ali v okolico očesa. Če zdravilo Maresyl Comb pride v oko, se lahko pojavijo: začasno zamegljen vid, draženje, bolečina in pordele oči. Lahko pride tudi do poslabšanja glavkoma zaprtega zakotja. Bolnikom je treba naročiti, naj si v primeru, da je zdravilo Maresyl Comb prišlo v neposreden stik z očmi, izperejo oči s hladno vodo in pokličejo zdravnika, če imajo bolečine ali zamegljen vid.

Bakterijske okužbe nosu je treba ustrezno zdraviti. Okužbe se lahko širijo, če več oseb uporablja isto pršilo za nos.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO): Sočasna uporaba zaviralcev MAO in simpatikomimetičnih zdravil oziroma uporaba le-teh v 2 tednih po prenehanju uporabe zaviralcev MAO lahko povzroči precejšnje zvišanje krvnega tlaka in zato ni priporočljiva. Simpatikomimetična zdravila sproščajo kateholamine, kar povzroči obsežno sproščanje noradrenalina, ki deluje vazokonstriktorno in povzroča zvišan krvni tlak. V kritičnih primerih zvišanega krvnega tlaka je treba prekiniti uporabo zdravila Maresyl Comb in zniževati zvišan krvni tlak.

Triciklični in tetraciklični antidepresivi: Sočasna uporaba teh antidepresivov in simpatikomimetičnih zdravil oziroma uporaba simpatikomimetičnih zdravil v 2 tednih po prenehanju uporabe navedenih antidepresivov lahko okrepi simpatikomimetično delovanje ksilometazolina, zato taka uporaba ni priporočljiva.

Sočasna uporaba drugih **antiholinergičnih zdravil** lahko okrepi antiholinergično delovanje.

Zgoraj navedene interakcije so proučevali za vsako od učinkovin zdravila Maresyl Comb posebej, niso pa jih proučili s kombinacijo obeh učinkovin.

Z drugimi snovmi niso izvajali študij medsebojnega delovanja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi zdravila Maresyl Comb pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študij na živalih o vplivu zdravila na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod in postnatalni razvoj je malo. Potencialno tveganje za ljudi ni znano. Nosečnice ne smejo uporabljati zdravila Maresyl Comb, razen če je to nujno potrebno.

Dojenje

Ni znano, ali se ipratropijev bromid in ksilometazolinijev klorid izločata v materino mleko. Sistemska izpostavljenost ipratropijevemu bromidu in ksilometazolinijevemu kloridu je majhna, zato učinkov na dojene otroke ni pričakovati. Ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater, se je treba odločiti, ali naj mati preneha dojiti ali prekine zdravljenje z zdravilom Maresyl Comb.

Plodnost

Ni znanih učinkov zdravljenja s ksilometazolinom na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

V povezavi z uporabo kombinacije ksilometazolinijevega klorida in ipratropijevega bromida v pršilu za nos so poročali o motnjah vida (vključno z zamegljenim vidom in midriazo), omotici in utrujenosti. Bolnike je treba opozoriti, da v primeru pojava teh simptomov ne smejo voziti, upravljati strojev ali

sodelovati v dejavnostih, v katerih bi zaradi teh simptomov lahko škodovali sebi ali drugim.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželena učinka, o katerih so najpogostejše poročali, sta krvavitev iz nosu, do katere pride pri 14,8 % bolnikov, in suhost nosne sluznice, do katere pride pri 11,3 % bolnikov.

Številni neželeni učinki, o katerih so poročali, so tudi simptomi navadnega prehlada.

Seznam neželenih učinkov

O naslednjih neželenih učinkih so poročali v dveh randomiziranih kliničnih študijah in v eni neintervencijski študiji po prihodu zdravila s kombinacijo ksilometazolinijevega klorida in ipratropijevega bromida v obliki pršila za nos na trg, kakor tudi v obdobju trženja zdravila. Spodaj so neželeni učinki navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot sledi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$),

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),

zelo redki ($< 1/10.000$),

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Seznam neželenih učinkov

Pogostnost MedDRA – klasifikacija organskih sistemov	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema					preobčutljivost
Psihiatrične motnje			nespečnost		
Bolezni živčevja		spremenjeno zaznavanje okusa, glavobol	parozmija, omotica, tremor		
Očesne bolezni			draženje oči, suhe oči		motnje akomodacije, poslabšanje glavkoma zaprtega zakotja, bolečina v očesu, fotopsija, zvišan pritisk v očesu, zamegljen vid, midriaza, vid z odsevi ("halo- vid")
Srčne bolezni			palpitacije, tahikardija		atrijska fibrilacija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	suhost nosne sluznice	neprijeten občutek v nosu, kongestija	epistaksa, razjeda nosne sluznice,	rinoreja	neprijeten občutek v obnosnih votlinah, krč glasilk, edem žrela

		nosne sluznice, suho grlo oziroma žrelo, draženje grla oziroma žrela, bolečine v nosu	kihanje, bolečine v ustih in žrelu, kašelj, hripavost		
Bolezni prebavil		suha usta	dispepsija, navzea		disfagija
Bolezni kože in podkožja					srbenje, izpuščaj, koprivnica
Bolezni sečil					zastajanje urina
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			občutek nelagodja, utrujenost		neprijeten občutek v prsnem košu, žeja

Opis izbranih neželenih učinkov

O nekaterih neželenih učinkih, ki so navedeni v kategoriji "Neznana pogostnost", so ob uporabi kombinacije ksilometazolinijevega klorida in ipratropijevega bromida v obliki pršila za nos poročali le enkrat v kliničnih preskušanjih ali pa so o njih poročali le v obdobju trženja zdravila, tako da na osnovi sedanjega števila bolnikov, ki uporabljajo to kombinacijo učinkovin, ni mogoče podati ocene pogostnosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Zaradi zaužitja ali prekomernega lokalnega odmerjanja ksilometazolinijevega klorida lahko pride do hude omotičnosti, znojenja, znatnega znižanja telesne temperature, glavobola, bradikardije, hipertenzije, depresije dihanja, kome in konvulzij. Hipertenziji lahko sledi hipotenzija. Majhni otroci so bolj občutljivi za toksično delovanje zdravila kot odrasli.

Pri nazalni ali peroralni uporabi zdravila je absorpcija zelo majhna, zato je akutno preveliko odmerjanje po nazalni uporabi ipratropijevega bromida malo verjetno. Če pride do prevelikega odmerjanja, so simptomi prevelikega odmerjanja suha usta, motnje očesne akomodacije in tahikardija. Zdravljenje je simptomatsko.

Vnos precej prevelikega odmerka lahko povzroči antiholinergične simptome osrednjega živčevja, kot so halucinacije, kar je treba zdraviti z zaviralci holinesteraze.

Pri vseh posameznikih, pri katerih obstaja sum na preveliko odmerjanje, je treba uvesti ustrezne

podporne ukrepe in, če je potrebno, nujno simptomatsko zdravljenje pod zdravniškim nadzorom. To vključuje opazovanje posameznika najmanj 6 ur. V primeru izrazito prevelikega odmerjanja s srčnim zastojem, je treba oživljati vsaj 1 uro.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: simpatikomimetiki, kombinacije brez kortikosteroidov,
oznaka ATC: R01AB06

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Ksilometazolinijev klorid je simpatikomimetik, ki deluje na α -adrenergične receptorje.

Ksilometazolin deluje vazokonstriktorno. Delovati začne po 5–10 minutah, učinek pa traja 6–8 ur.

Ipratropijev bromid je kvarterna amonijeva spojina z antiholinergičnim delovanjem.

Pri nazalni uporabi zmanjšuje sekrecijo v nosu preko kompetitivnega zaviranja holinergičnih receptorjev, ki se nahajajo blizu epitelijske nosne sluznice. Učinek je običajno dosežen v 15 minutah in traja povprečno 6 ur.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri 24 zdravih prostovoljcih sta bili po enem vpihu 140 μ g ksilometazolina in 84 μ g ipratropijevega bromida na nosnico povprečni največji koncentraciji 0,085 ng/ml in 0,13 ng/ml, in sicer 1 uro oziroma 2 uri po dajanju ipratropijevega bromida oziroma ksilometazolina. Koncentracije v krvi so zelo majhne, vendar je po razpoložljivih podatkih mogoče pričakovati, da se pri priporočenem odmerjanju trikrat na dan ipratropijev bromid, še bolj pa ksilometazolin, kopičita.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah so preskušali tako ipratropijev bromid kot ksilometazolin, rezultati pa niso pokazali nobenih klinično pomembnih problemov glede varnosti zdravil, ki vsebujejo ksilometazolin in ipratropijev bromid pri priporočenih odmerkih.

Pri psih, ki so jim 28 dni vsakodnevno nazalno aplicirali to kombinacijo učinkovin v odmerkih, ki so dosegali 4-kratne vrednosti predvidenega kliničnega režima odmerjanja, ni prišlo do nobenih lokalnih ali sistemskih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijev edetat

prečiščena morska voda

glicerol (85-odstotni)

klorovodikova kislina/natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z belim HDPE vsebnikom, zaprtim s HDPE zaščitno zaporko in pršilnim nastavkom. Vsebnik vsebuje 10 ml pršila za nos, raztopine.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka, Hrvaška

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/21/02864/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 11. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. 3. 2022