

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tafen nasal 50 mikrogramů nosní sprej, suspenze

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna odměřená dávka nosního spreje obsahuje budesonidum 50 mikrogramů.

Pomocné látky se známým účinkem: methylparaben, propylparaben.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Nosní sprej, suspenze

Bílá homogenní suspenze.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Tafen nasal je určen k prevenci a léčbě sezónní a celoroční alergické rinitidy, nealergické rinitidy a nosních polypů.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### **Dospělí, dospívající a děti od 6 let**

Doporučená **úvodní dávka** přípravku Tafen nasal je 400 mikrogramů budesonidu denně, tj. 2 vstříky budesonidu do každé nosní dírky dvakrát denně.

Doporučená **udržovací dávka** přípravku Tafen nasal je 200 mikrogramů budesonidu denně, tj. 1 vstřík budesonidu do každé nosní dírky dvakrát denně nebo 2 vstříky do každé nosní dírky jednou denně ráno. Udržovací dávka má být nejnižší účinnou dávkou, při které je pacient bez symptomů.

Přípravek Tafen nasal je nutno používat pravidelně, aby se zajistila kompletní kontrola symptomů.

Pacienta je třeba upozornit, že klinického zlepšení nebude dosaženo okamžitě. Klinická odpověď bude opožděna (o několik dní až 2 týdny).

Léčba může pokračovat až tři měsíce.

Pokud je to možné, má být léčba sezónní alergické rinitidy zahájena dříve, než dojde k expozici alergenu(ům).

##### *Pediatrická populace*

U dětí do 6 let má být tento přípravek používán, pouze je-li to zcela nezbytné.

Způsob podání viz bod 6.6.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Mohou se vyskytnout systémové účinky nosních kortikosteroidů, zejména ve vysokých dávkách předepisovaných dlouhodobě. Výskyt těchto účinků je mnohem méně pravděpodobný než u perorálních kortikosteroidů a jejich výskyt se může lišit u jednotlivých pacientů a mezi různými léčivými přípravky.

Mezi možné systémové účinky patří Cushingův syndrom, cushingoidní rysy, adrenální suprese, růstová retardace u dětí a dospívajících, katarakta, glaukom, a velmi vzácně řada psychologických nežádoucích účinků nebo poruchy chování, např. psychomotorická hyperaktivita, poruchy spánku, úzkost, deprese a agresivita (především u dětí).

#### *Vliv na růst*

V průběhu dlouhodobé léčby nosními kortikosteroidy u dětí se doporučuje pravidelná kontrola jejich tělesné výšky. Pokud dojde ke zpomalení růstu, léčba se má přehodnotit za účelem redukce dávky nosního kortikosteroidu. Je třeba pečlivě zvažovat prospěch z léčby kortikosteroidy a možné riziko zpomalení růstu. Dále se má zvážit odeslání pacienta ke specialistovi na dětské respirační nemoci.

U dětí léčených nosními kortikosteroidy v doporučených dávkách byly hlášeny případy zpomalení růstu.

Léčba vyššími dávkami nosních kortikosteroidů, než jaké jsou doporučovány, může vést ke klinicky významné insuficienci nadledvin. Pokud se prokáže, že jsou používány vyšší dávky, než je doporučené dávkování, je třeba zvážit dodatečné krytí systémovými kortikosteroidy v období stresu či plánované operace.

Zvláštní opatření je zapotřebí u pacientů s mykotickými, bakteriálními či virovými infekcemi dýchacích cest a u pacientů s tuberkulózou.

Vzhledem k inhibičnímu účinku kortikoidů na hojení ran se má přípravek Tafen nasal používat se zvýšenou opatrností u pacientů s ulceracemi nosní sliznice, po nedávno prodělaném nosním operačním výkonu nebo traumatu v oblasti nosu, dokud nedojde k úplnému zahojení.

Porucha jaterní funkce může ovlivnit farmakokinetiku kortikosteroidů. Těžká porucha funkce jater ovlivňuje farmakokinetiku perorálně podávaného budesonidu, což vede ke zvýšené systémové biologické dostupnosti a snížení schopnosti eliminace. Intravenózní farmakokinetika budesonidu u zdravých dobrovolníků a pacientů s jaterní cirhózou je však přibližně stejná. V případě nosních sprejů je klinický význam tohoto účinku zanedbatelný, jelikož systémová biologická dostupnost nazálně podávaného budesonidu je relativně nízká.

#### *Porucha zraku*

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zváženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

#### *Změna cesty podání*

V případě jakéhokoli podezření na zhoršenou funkci nadledvin je třeba opatrnosti při převádění pacientů ze systémové léčby steroidy na Tafen nasal.

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí u pacientů s astmatem, u nichž rychlé snížení dávky systémových glukokortikosteroidů může vyvolat závažné zhoršení jejich stavu.

Ukončení léčby přípravkem Tafen nasal má být postupné. V průběhu snižování dávky mohou někteří pacienti zaznamenat příznaky z vysazení systémových kortikosteroidů, jako např. bolest kloubů a/nebo svalů, letargie a deprese. Je-li prokázána insuficience nadledvin, je nutno dočasně zvýšit dávky systémových kortikosteroidů a pokračovat v pomalejším vysazování budesonidu.

Pacienti mají být informováni, že plného účinku nosního spreje s budesonidem je dosaženo po několika dnech léčby. Léčba alergické rinitidy má být zahájena dříve, než je pacient vystaven alergenům. Někdy může být nutná souběžná léčba očních symptomů alergie. Při dlouhodobém podávání přípravku Tafen nasal se doporučuje jednou až dvakrát ročně vyšetření nosní sliznice.

#### **Tafen nasal obsahuje sodík, methylparaben, propylparaben.**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje methylparaben, propylparaben, které mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Metabolismus budesonidu je primárně zprostředkován CYP3A4, což je podskupina cytochromu P450. Očekává se, že souběžná léčba s inhibitory CYP3A, včetně léčivých přípravků obsahujících kobicistat, zvyšuje riziko systémových nežádoucích účinků. Je nutné vyvarovat se používání této kombinace, pokud přínos nepřeváží zvýšené riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. Vzhledem k nedostatku údajů podporujících doporučení k dávkování, nemá k takové kombinaci docházet. Pokud to není možné, odstup mezi léčbami má být tak dlouhý, jak je to možné, a také se má zvážit snížení dávky budesonidu. Při krátkodobé léčbě (1 – 2 týdny) je klinický význam této interakce malý, ale během dlouhodobé léčby je nutno vzít ji v úvahu.

U žen užívajících estrogeny a kontraceptivní steroidy byla pozorována zvýšená plazmatická koncentrace a zvýšené účinky kortikosteroidů, nicméně při současném užívání budesonidu a nízkých dávek kombinovaných kontraceptiv nebyly pozorovány žádné z těchto účinků.

Jelikož může dojít k potlačení funkce nadledvin, ACTH stimulační test k diagnostice insuficience hypofýzy může ukázat falešně pozitivní výsledky (nízké hodnoty).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### **Těhotenství**

Údaje o použití budesonidu u těhotných žen jsou omezené. Výsledky epidemiologických studií nenasvědčují zvýšenému riziku vrozených vad po použití inhalačně nebo nazálně podávaného budesonidu během raných stádií těhotenství. Přesto nemá být Tafen nasal používán v těhotenství, pokud to nevyžaduje klinický stav ženy.

#### **Kojení**

Budesonid přechází do mateřského mléka. Nicméně v rozmezí terapeutických dávek se neočekávají žádné účinky na kojené dítě. Budesonid se smí používat v období kojení.

Při udržovací léčbě inhalačně podávaným budesonidem (200 nebo 400 mikrogramů dvakrát denně) u kojících žen trpících astmatem je systémová expozice kojeného dítěte vůči budesonidu zanedbatelná.

Ve farmakokinetické studii byla odhadovaná dávka přijatá dítětem 0,3% denní dávky přijaté matkou v obou dávkovacích schématech a průměrná plazmatická koncentrace u dětí byla odhadnuta na 1/600

koncentrace v plazmě matky, a to za předpokladu úplné perorální biodostupnosti u dítěte. Koncentrace budesonidu ve vzorcích plazmy dětí byla ve všech případech nižší než limit kvantifikace.

Na základě údajů o inhalačně podávaném budesonidu a vzhledem ke skutečnosti, že budesonid inhibuje lineární FK vlastnosti v rozmezí terapeutických dávek po nosním, inhalačním, perorálním a rektálním podání v terapeutických dávkách, se očekává nízká expozice u kojeného dítěte.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Tafen nasal neovlivňuje schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Následující nežádoucí účinky spojené s budesonidem jsou řazeny dle třídy orgánových systémů a četnosti. Četnost je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

##### **Poruchy imunitního systému**

Méně časté: okamžité a opožděné reakce hypersenzitivity zahrnující kopřivku, vyrážku, dermatitidu, angioedém a pruritus.

Vzácné: anafylaktická reakce.

##### **Endokrinní poruchy**

Vzácné: známky a příznaky systémových účinků kortikosteroidů zahrnující potlačení funkce nadledvin a zpomalení růstu.

##### **Poruchy oka**

Vzácné: rozmazané vidění (viz také bod 4.4)

Není známo: glaukom, katarakta (při dlouhodobé léčbě).

##### **Respirační, hrudní a mediastinální poruchy**

Časté: podráždění nosní sliznice (kýchání, štípání a suchost), hemoragická sekrece, epistaxe.

Vzácné: ulcerace nosní sliznice, perforace nosního septa, dysfonie.

##### **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně**

Méně časté: svalový spasmus.

##### **Poranění, otravy a procedurální komplikace**

Vzácné: kontuze v místě aplikace.

Ve vzácných případech se při nazálním podání glukokortikoidů mohou vyskytnout systémové účinky, které jsou pravděpodobně závislé na dávce, trvání léčby, souběžné a předchozí expozici kortikosteroidům a individuální senzitivitě.

##### **Pediatrická populace**

U dětí používajících nazálně podávané steroidy bylo zaznamenáno zpomalení růstu. Vzhledem k tomuto riziku mají být děti používající budesonid sledovány, jak je popsáno v bodu 4.4.

##### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nejadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nejadouci-ucinek).

## 4.9 Předávkování

Akutní předávkování budesonidem by nemělo vyvolat žádné zřejmé klinické příznaky. V případě dlouhodobého podávání při použití vysokých dávek nebo při současném podávání jiných glukokortikosteroidů by mohl budesonid vyvolat systémové glukokortikosteroidní účinky, jako je insuficience nadledvin a hyperkortikalismus.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

**Farmakoterapeutická skupina:** Dekongesční a jiná nosní léčiva k lokální aplikaci, kortikosteroidy, budesonid, ATC kód: R01AD05.

#### **Mechanismus účinku a farmakodynamické vlastnosti**

Kortikosteroidy aplikované na nosní sliznici patří mezi přípravky první volby při léčbě alergické rinitidy. Inhibují pozdní i časnou fázi alergické reakce, snižují závažnost všech nosních příznaků alergické rinitidy a omezují zánětlivou reakci v horních cestách dýchacích. Při léčbě alergické rinitidy je jejich účinnost srovnatelná s perorálním podáním kortikoidů. Nežádoucí účinky jsou mírné a obvykle jsou omezeny na nosní sliznici. V doporučených terapeutických dávkách nevyvolává budesonid aplikovaný ve formě nosního spreje systémové nežádoucí účinky. Nebylo prokázáno, zda budesonid v této formě inhibuje růst u dětí.

Budesonid má protizánětlivé, imunosupresivní a antiproliferativní účinky. Základním mechanismem jeho účinku v případě alergické rinitidy je jeho protizánětlivý účinek, který je výsledkem souběžného působení na zánětlivé buňky a mediátory, vaskulární systém a účinků na tvorbu protizánětlivých proteinů. Budesonid rovněž snižuje reakci časně a pozdní hypersenzitivity, má vazokonstrikční účinky a snižuje plazmatickou extravazaci a zánětlivý edém.

Stejně jako jiné glukokortikoidy snižuje budesonid počet žírných buněk a eozinofilních granulocytů. Omezuje uvolnění toxických proteinů z eozinofilů, volných radikálů z makrofágů a lymfokinů z lymfocytů. Zároveň snižuje vazbu adhezivních molekul na buňky endotelu, čímž redukuje prostup leukocytů do místa alergického zánětu. Zvyšuje počet beta-adrenergických receptorů v hladkém svalstvu. Inhibicí fosfolipázy 2A snižuje syntézu prozánětlivých prostaglandinů, leukotrienů a PAF. Budesonid rovněž inhibuje syntézu histaminu, a tím i jeho obsah v mastocytech.

Budesonid patří mezi glukokortikosteroidy se silným glukokortikoidním a slabým mineralokortikoidním účinkem. Nejvýznamnější vlastností budesonidu je jeho silný lokální protizánětlivý účinek a nízká systémová aktivita. Tato vlastnost je dána silnou afinitou ke glukokortikoidním receptorům, téměř kompletní eliminací po prvním průchodu játry a krátkým biologickým poločasem. Vzhledem k jeho silným lokálním účinkům a zanedbatelným systémovým účinkům je vhodný k dlouhodobé terapii.

#### ***Pediatrická populace***

##### ***Klinická účinnost***

Terapeutická účinnost budesonidu byla hodnocena u několika tisíc dospělých a dětí. Ve většině studií byly podány dávky budesonidu od 32 mikrogramů do 256 mikrogramů nazálně jednou denně. Níže jsou uvedeny příklady reprezentativních studií hodnotících podání budesonidu u dětí se sezónní a celoroční alergickou rinitidou. Primárním hodnotícím parametrem účinnosti bylo kombinované skóre nosních symptomů (CNSS- combined nasal symptoms score), které je součtem skóre jednotlivých nosních symptomů (3 nosních symptomů: kongesce, vodnatá rýma, kýchání, každý hodnocen na škále 0-3).

##### ***Sezónní alergická rýma***

### ***Pediatrická populace***

Dvoutýdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, studie s paralelními skupinami hodnotila účinnost a bezpečnost budesonidu 16, 32 a 64 mikrogramů jednou denně u 400 dětí (ve věku 2 až 5 let) s alergickou rinitidou (sezónní nebo celoroční). Došlo k výraznému snížení CNSS oproti výchozím hodnotám u všech léčených skupin, včetně placeba. Rozdíl mezi budesonidem 64 mikrogramů a placebem nebyl statisticky signifikantní.

### ***Celoroční alergická rýma***

#### ***Pediatrická populace***

Šestitýdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s paralelními skupinami hodnotila účinnost a bezpečnost budesonidu 128 mikrogramů jednou denně u 202 dětí (ve věku 6-16 let) s celoroční alergickou rinitidou. Primárním hodnotícím parametrem byly hodnoty CNSS a hodnoty maximálního inspiračního nosního průtoku (PNIF-peak nasal inspiratory flow). Budesonid zlepšil CNSS a PNIF statisticky signifikantně, více než placebo. Počátek působení budesonidu byl 12 hodin po první dávce pro CNSS a 48 hodin pro PNIF.

### ***Klinická bezpečnost***

#### ***Pediatrická populace***

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii zaměřené na růst dětí byl 229 prepubertálním dětem ve věku 4 roky až 8 let podáván budesonid 64 mikrogramů nebo placebo jednou denně po dobu 12 měsíců, po základní fázi studie v délce 6 měsíců. V této studii byla rychlost růstu ve skupině s budesonidem a ve skupině s placebem po 12 měsících podobná: průměrný rozdíl v rychlosti růstu (placebo-budesonid) byl 0,27 cm/rok (95% konfidenční interval: -0,07 až 0,62).

#### ***Vliv na koncentraci plazmatického kortisolu:***

Budesonid nezpůsobuje v doporučených dávkách klinicky relevantní změny v bazálních plazmatických koncentracích kortisolu nebo ve stimulaci ACTH. U zdravých dobrovolníků byla po krátkodobém podávání budesonidu pozorována suprese plazmatického kortisolu a suprese koncentrace kortisolu v moči závislá na dávce.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Budesonid je směs dvou racemických epimerů v poměru 1:1. Epimer 22R má dvojnásobně až trojnásobně vyšší účinnost než epimer 22S.

### ***Absorpce***

Systémová dostupnost budesonidu je 33 % (vztaheno k odměřené dávce).

Maximální plazmatická koncentrace u dospělých po podání 256 mikrogramů budesonidu je 0,64 nmol/l a je dosažena za 0,7 hod po podání. Plocha pod křivkou koncentrací v závislosti na čase (AUC) po podání 256 mikrogramů budesonidu u dospělých má hodnotu 2,7 nmol.h/l.

### ***Distribuce***

Budesonid má distribuční objem asi 3 l/kg. Vazba na plazmatické bílkoviny je v průměru 85-90 %.

### ***Biotransformace***

Budesonid podléhá extenzivní biotransformaci (asi z 90 %) prvním průchodem játry na metabolity s nízkou glukokortikosteroidní aktivitou. Glukokortikosteroidní aktivita hlavních metabolitů, 6-hydroxybudesonidu a 16-hydroxyprednisolonu, je menší než 1 % aktivity budesonidu. Metabolismus budesonidu je zprostředkován zejména CYP3A, izoenzymem cytochromu P450. Budesonid nepodléhá lokální metabolické inaktivaci v nose.

### ***Eliminace***

Budesonid se vylučuje převážně ledvinami ve formě konjugovaných nebo nekonjugovaných metabolitů. Samotný budesonid nebyl v moči detekován. Budesonid má vysokou hodnotu celkové clearance (asi 1,2 l/min) u zdravých dospělých a terminální eliminační poločas po intravenózním podání je v průměru 2-3 hodiny.

### **Linearita**

Farmakokinetika budesonidu je v rozsahu léčebných dávek úměrná dávce.

### **Pediatrická populace**

U 4-6letých dětí s astmatem má budesonid systémovou clearance přibližně 0,5 l/min. Děti mají asi o 50 % vyšší clearance na kg tělesné hmotnosti oproti dospělým. Terminální poločas budesonidu po inhalaci je u dětí s astmatem přibližně 2,3 hodiny. To přibližně odpovídá terminálnímu poločasu u dospělých. Plocha pod křivkou AUC po podání 256 mikrogramů budesonidu je u dětí 5,5 nmol.h/l, což ukazuje na vyšší systémovou glukokortikosteroidní expozici u dětí ve srovnání s dospělými. V klinicky doporučených dávkách je farmakokinetika budesonidu úměrná dávce a plazmatická expozice koreluje s váhou pacienta. To má být vzato v úvahu při dávkování u dětí.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### **Toxicita**

Subkutánní dávka 5,0 mikrogramů/kg/den budesonidu, podávaná po dobu 14 dnů potkaním samecům a samicím, nevyvolala žádné změny klinického stavu, změny v biochemických parametrech vyšetření krve a moči ani změny v hematologických a histopatologických testech. Budesonid v dávce 20 mikrogramů/kg/den podávaný potkanům vyvolal snížení hmotnostních přírůstků, zvýšení počtu erytrocytů a hladiny hemoglobinu, snížení počtu leukocytů a mírné prodloužení protrombinového času. Rovněž došlo ke snížení hmotnosti nadledvin. V dávce 80 mikrogramů/kg/den budesonidu došlo k dalšímu snížení hmotnosti nadledvin a sleziny, k jemné vakuolizaci hepatocytů a snížení počtu lymfocytů v lymfatických uzlinách. Délka života laboratorních zvířat nebyla ani při této dávce snížena.

### **Teratogenita**

U potkanů nebyl pozorován žádný teratogenní efekt budesonidu po inhalačním podání dávek do 250 mikrogramů/kg/den. Po subkutánní aplikaci dávek 500 mikrogramů/kg/den bylo naopak zaznamenáno zvýšené riziko potratů, snížení hmotnosti plodů a kostní abnormality.

Dosud nebyla provedena odpovídající studie týkající se vlivu budesonidu na průběh gravidity u žen.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Dihydrát dinatrium-edetátu, methylparaben, propylparaben, disperzní celulosa, polysorbát 80, simetikonová emulze, propylenglykol, sacharosa, kyselina chlorovodíková 25% (na úpravu pH), čištěná voda.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

Přípravek nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Tafen nasal je dodáván v lahvičkách z hnědého skla (třída III) s polypropylenovým tlakovým dávkovacím adaptérem a průsvitným polyethylenovým krytem.

Krabička obsahuje jednu lahvičku. Jedna lahvička obsahuje 200 odměřených dávek, jedna dávka obsahuje 50 mikrogramů budesonidu.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Před prvním použitím přípravku Tafen nasal je nutné poučit pacienta o správném způsobu aplikace přípravku.

Před první aplikací přípravku je nutné obsah lahvičky protřepat a několikrát stlačit nosní nástavec, až se objeví jemně rozptýlená mlha. Pokud není přípravek používán denně, potom je nutné před každou další aplikací sprej jedenkrát stisknout do vzduchu.

1. Před aplikací se pacient vysmrká; obsah lahvičky se protřepe a sejme se uzávěr z aplikátoru.
2. Aplikátor se zasune do jedné nosní dírky a zmáčkne se tolikrát, kolik dávek je předepsáno. Stejně se postupuje i u druhé nosní dírky.
3. Po použití se aplikátor otře čistým kapesníkem, ochranný kryt se nasadí zpět na aplikátor.

Čištění:

Ochranný kryt a aplikátor je nutné pravidelně čistit. Ochranný kryt i aplikátor se sejmou a umyjí v teplé vodě a opláchnou studenou vodou. Nechají se oschnout a znovu se nasadí na lahvičku. Pokud se aplikátor ucpe, namočí se do teplé vody a poté vyčistí jako obvykle.

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Lek Pharmaceuticals d.d., Ljubljana, Slovinsko.

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

69/383/00-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 12.07.2000

Datum posledního prodloužení registrace: 3.9.2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

20. 8. 2020