

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Tafen nasal 50 mikrogramov/odmerek pršilo za nos, suspenzija

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 odmerek (1 vpih) pršila za nos vsebuje 50 mikrogramov ( $\mu\text{g}$ ) budezonida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

V enem odmerku zdravilo vsebuje 50 mikrogramov metilparahidroksibenzoata, 10 mikrogramov propilparahidroksibenzoata in 5 mg propilenglikola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

pršilo za nos, suspenzija

Suspenzija je bela in homogena.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje in zdravljenje sezonskega in celoletnega alergijskega rinitisa, nealergijskega rinitisa ter nosnih polipov.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Bolnike je potrebno opozoriti, da je popoln učinek budezonida dosežen šele po nekaj dnevih zdravljenja. Če je mogoče, je potrebno zdravljenje sezonskega rinitisa začeti že pred izpostavljenostjo alergenom.

Odmerjanje

#### Odrasli in otroci, starejši od 6 let

Običajni *začetni odmerek* za zdravilo Tafen nasal je 400  $\mu\text{g}$  budezonida na dan, to je 2 vpiha v vsako nosnico dvakrat na dan. Običajni *vzdrževalni odmerek* je 200  $\mu\text{g}$  budezonida na dan, to je 1 vpih v vsako nosnico dvakrat na dan ali dva vpiha v vsako nosnico enkrat na dan, in sicer zjutraj. Vzdrževalni odmerek je tisti najmanjši odmerek zdravila Tafen nasal, pri katerem bolnik nima bolezenskih simptomov. Za popoln nadzor simptomov rinitisa je treba zdravilo Tafen nasal redno uporabljati.

Pri otrocih, ki so mlajši od 6 let, uporabljamo zdravilo le takrat, kadar je to resnično potrebno.

### Navodilo za pravilno uporabo zdravila Tafen nasal

Pravilna uporaba pršila za nos Tafen nasal zmanjšuje neželene učinke in izboljša njegov učinek.

1. Bolnik naj si najprej dobro očisti nosnici, po možnosti s fiziološko raztopino.



2. S stekleničke naj odstrani pokrovček.



3. Stekleničko naj pretrese.



4. Pred prvo uporabo pršila za nos Tafen nasal naj sprostí nekaj zdravila iz nosnega pršila v zrak; nastavek naj nekajkrat potisne navzdol, da se pokaže fino razpršena meglica. Če pršila za nos Tafen nasal ne uporablja nekaj dni zaporedoma, naj postopek ponovi. Če se nastavek zamaši, naj ga previdno sname in očisti (glejte Čiščenje).



5. Glavo naj nagne naprej, tako da gleda prste na nogah. Z desno roko naj vstavi nastavek v levo nosnico in ga usmeri proti zunanji nosni steni.



6. Nastavek naj pritisne navzdol, da sprosti odmerek, in ga vdihne skozi nosnico.
7. Nato naj z levo roko vstavi nastavek v desno nosnico, ga usmeri proti zunanji nosni steni, sprosti odmerek in ga vdihne.
8. Po uporabi naj obriše nastavek s čistim robčkom in ga zapre s pokrovčkom. Kadar pršila za nos ne uporablja, mora nastavek vedno zapreti s pokrovčkom. Stekleničko mora shranjevati v pokončnem položaju.

### **Čiščenje**

Bolnik naj redno čisti nastavek in pokrovček. Previdno naj ju sname s stekleničke. Umije naj ju s toplo vodo, splakne s hladno vodo in ju posuši na zraku. Nato naj nastavek previdno potisne nazaj na stekleničko in ga pokrije s pokrovčkom. Če se nastavek zamaši, naj ga namoči v topli vodi in po zgornjem navodilu očisti. Naj ga ne poskuša odmašiti z iglo ali katerim drugim ostrim predmetom.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Poročali so o sistemskih učinkih nazalnih kortikosteroidov, zlasti med dolgotrajno uporabo velikih odmerkov. Ti učinki so veliko manj verjetni kot pri peroralnih kortikosteroidih in se lahko razlikujejo tako med posameznimi bolniki kot med različnimi pripravki kortikosteroidov. Možni sistemski učinki lahko vključujejo upočasnitev rasti pri otrocih in mladostnikih, katarakto in glavkom. Bolj poredko pa se lahko pojavi vrsta psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresijo (predvsem pri otrocih). Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci encimov CYP3A, vključno z zdravili, ki vsebujejo kobicistat, se pričakuje povečano tveganje za sistemske neželene učinke. Te kombinacije se je treba izogibati, razen kadar koristi odtehtajo povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov. V tem primeru je treba bolnike natančno spremljati glede pojava sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov.

### **Prehod na drugo pot uporabe**

Pri prehodu z zdravljenja s sistemskimi kortikosteroidi na zdravljenje z zdravilom Tafen nasal je v primeru kakršnega koli suma na moteno delovanje nadledvičnih žlez potrebna previdnost.

Glukokortikoidi lahko prikrijejo znake okužbe, med njihovo uporabo lahko nastanejo tudi nove okužbe. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z aktivno ali mirujočo obliko pljučne tuberkuloze in pri bolnikih z nezdravljenimi glivičnimi, bakterijskimi in virusnimi okužbami dihal.

Včasih je treba dodatno zdraviti očesne simptome, ki jih povzroča alergijski rinitis. Pri dolgotrajnem neprekinjenem zdravljenju z zdravilom Tafen nasal priporočamo, da bolniku enkrat do dvakrat na leto pregledate nosno sluznico zaradi možnega nastanka atrofičnega rinitisa ali faringealne kandidaze.

### **Motnje vida**

Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolniku pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi ovrednotenja možnih vzrokov, ki lahko vključujejo katarakto, glavkom ali redke bolezni, kot je centralna serozna horioretinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topični uporabi kortikosteroidov.

Sistemski učinek budezonida se lahko poveča pri bolnikih z jetrno cirozo in hipotiroidizmom.

Zmanjšana funkcija delovanja jeter povzroči zmanjšan nivo izločanja in večjo sistemsko izpostavljenost in s tem vpliva na izločanje kortikosteroidov. Lahko se pojavijo sistemski učinki.

Glukokortikoidi zavirajo celjenje ran, zato je treba zdravilo Tafen nasal po operacijah ali poškodbah nosu uporabljati previdno.

To zdravilo **vsebuje metilparahidroksibenzoat (E218) in propilparahidroksibenzoat (E216)**, ki lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

### **Pediatrična populacija**

Dolgoročni učinki uporabe nazalnih glukokortikosteroidov pri otrocih niso popolnoma znani.

### **Vpliv na rast**

Pri otrocih, ki se dolgotrajno zdravijo z nazalnimi kortikosteroidi, je priporočljivo opravljati redne meritve telesne višine. Če se rast upočasni, je treba zdravljenje ponovno ovrednotiti in odmerek nazalnega kortikosteroida po možnosti zmanjšati. Skrbno je treba pretehtati prednosti zdravljenja s kortikosteroidi in možna tveganja za zaviranje rasti. Presoditi je treba tudi o potrebnosti pregleda bolnika pri specialistu pediatru za bolezni dihal. Pri otrocih, ki so se zdravili z nazalnimi kortikosteroidi, so poročali o upočasnitvi rasti pri predpisanih odmerkih.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Med budezonidom in ostalimi učinkovinami za zdravljenje rinitisa niso opazili medsebojnega delovanja.

Metabolizem budezonida se primarno uravnava preko CYP3A4. Inhibitorji tega encima, kot npr. ketokonazol in itrakonazol lahko večkratno povečajo sistemsko izpostavljenost budezonidu. Ker ni podatkov, ki bi podprli priporočila glede odmerjanja, se je potrebno izogniti tej kombinaciji. Če to ni mogoče, se priporoča čim daljše časovno obdobje med zdravljenji, prav tako pa je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka budezonida.

Opazili so povišano plazemsko koncentracijo in povečan učinek kortikosteroidov pri ženskah, ki so se hkrati zdravile z estrogeni in steroidnimi kontraceptivi, kljub temu pa učinek ni bil opažen pri sočasni uporabi budezonida in nizkoodmernih kombiniranih peroralnih kontraceptivov.

Zaradi možnega zavrtega delovanja nadledvične žleze lahko test stimulacije adrenokortikotropnega hormona (ACTH) za odkrivanje motenj v delovanju hipofize pokaže lažne rezultate (nizke vrednosti).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Rezultati prospektivnih epidemioloških študij in mednarodnih izkušenj v obdobju trženja kažejo, da inhalacijska ali nazalna uporaba budezonida v zgodnji nosečnosti ne poveča tveganja za kakršne koli kongenitalne malformacije. Kot velja za vsa zdravila, je tudi pri uporabi budezonida med nosečnostjo potrebno pretehtati koristi za mater v primerjavi s tveganji za plod.

Budezonid se izloča v materino mleko. Kljub temu pa pri terapevtskih odmerkih zdravila Tafen nasal ni pričakovati učinka na dojenega otroka. Budezonid se lahko uporablja med dojenjem.

Vzdrževalno zdravljenje z inhalacijskih budezonidom (200 ali 400 µg dvakrat dnevno) pri doječih materah, ki imajo astmo, povzroča minimalno sistemsko izpostavljenost budezonidu pri dojenem otroku.

V farmakokinetičnih študijah je bil ocenjen dnevni odmerek za dojenčka 0,3 % dnevnega odmerka za mater za obe jakosti, povprečna plazemska koncentracija pri dojenčku pa je bila ocenjena na 1/600 opažene koncentracije v plazmi matere, privzeta je bila popolna peroralna biorazpoložljivost pri dojenčku. Koncentracije budezonida v plazemskih vzorcih dojenčkov so bile vselej nižje od meje kvantifikacije.

Na podlagi podatkov za inhalacijski budezonid in dejstva, da je farmakokinetika budezonida po nazalni, inhalacijski, peroralni in rektalni aplikaciji pri terapevtskih odmerkih in v okviru terapevtskega odmernega intervala linearna, je pričakovana izpostavljenost doječega otroka majhna.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Tafen nasal nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Razvrstitev neželenih učinkov glede na pogostnost in organske sisteme po klasifikaciji MedDRA:  
 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 (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	Občasni	Takojšnje ali zapoznele preobčutljivostne reakcije vključno z urtikarijo, izpuščajem, dermatitisom, angioedemom in pruritusom
	Redki	Anafilaktična reakcija
Bolezni endokrinega sistema	Redki	Znaki in simptomi sistemskega delovanja kortikosteroidov, vključno s supresijo nadledvične žleze in upočasnjeno rastjo
Očesne bolezni	Neznana pogostnost	Katarakta Glavkom
	Redki	zamegljen vid (glejte tudi poglavje 4.4)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	Krvavitve in epistaksa Draženje nosne sluznice
	Zelo redki	Ulceracija mukozne membrane
	Redki	Perforacija nosnega pretina Disfonija Ulkus nosu
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Občasni	Mišični krči
Bolezni kože in podkožja	Redki	Podplutbe

V redkih primerih, se lahko pojavijo znaki ali sistemski učinki nazalnih kortikosteroidov, ki so verjetno odvisni od odmerkov, časa izpostavljenosti, hkratni in predhodni izpostavljenosti kortikosteroidom in občutljivosti posameznika (glejte poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

Pri otrocih, ki so nazalno prejeli steroide so poročali o upočasnitvi rasti. Glede na tveganje za upočasnitev rasti pri otrocih, je potrebno spremljanje rasti kot je opisano v poglavju 4.4.

### 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**

Akutno preveliko odmerjanje zdravila Tafen nasal ni verjetno, tudi kadar ga uporabljamo v prekomernih odmerkih.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Dekongestivi in druga zdravila za lokalno zdravljenje nosne sluznice; Kortikosteroidi  
Oznaka ATC: R01AD05

### **Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki**

Glukokortikoidi, ki se uporabljajo na nosni sluznici, spadajo med zdravila prve izbire za zdravljenje alergijskega rinitisa. Zavirajo pozno in zgodnjo fazo alergijske reakcije, zmanjšujejo resnost vseh nosnih simptomov alergijskega rinitisa ter zmanjšujejo vnetno reakcijo v zgornjih dihalnih poteh. Pri zdravljenju alergijskega rinitisa so enako učinkoviti kot peroralni glukokortikoidi. Neželeni učinki, ki jih povzročajo, so večinoma omejeni na nosno mukozo in so blagi. Ni dokazano, da bi pršilo za nos z budesonidom v terapevtskih odmerkih povzročalo sistemske neželene učinke, prav tako tudi niso ugotovili, da bi budesonid v tej obliki zaviral rast pri otrocih.

Budesonid deluje protivnetno, imunosupresivno in antiproliferativno. Osnovni mehanizem, s katerim budesonid vpliva na alergijski rinitis, je protivnetno delovanje, ki je posledica hkratnih učinkov na vnetne celice, vnetne mediatorje, žilje in na sintezo protivnetnih beljakovin. Budesonid zmanjša tudi odziv pri zgodnji in pozni preobčutljivostni reakciji, deluje vazokonstriktno in zmanjša ekstravazacijo plazme ter vnetni edem.

Enako kot drugi glukokortikoidi tudi budesonid v sluznici zmanjša število mastocitov in eozinofilnih granulocitov ter zmanjša sproščanje toksičnih beljakovin iz eozinofilcev, prostih radikalov iz makrofagov ter limfokinov iz limfocitov. Zmanjša tudi vezavo adhezijskih molekul na endoteliju in s tem prehod levkocitov na mesto alergijskega vnetja. Poveča pa število adrenergičnih receptorjev beta na gladkih mišicah. Zavira aktivnost fosfolipaze 2A in s tem zmanjšuje sintezo proinflammatoryh

prostaglandinov, levkotrienov in PAF. Budezonid zavira sintezo histamina in tako zmanjša njegovo količino v mastocitih.

Budezonid je glukokortikoid, ki ima močan glukokortikoiden in šibak mineralokortikoiden učinek. Najpomembnejša lastnost budezonida je močno topično protivnetno in šibko sistemsko delovanje. To je posledica njegove velike afinitete do glukokortikoidnih receptorjev, skoraj popolne presnove pri prvem prehodu skozi jetra ter kratke biološke razpolovne dobe. Zaradi močnega lokalnega delovanja ob zanemarljivem sistemskem delovanju je uporaben za dolgotrajno zdravljenje.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Budezonid je mešanica dveh epimernih oblik, ki sta v razmerju 1 : 1. Epimera 22R je 2- do 3-krat močnejša kot epimera 22S.

### Absorpcija

Sistemska razpoložljivost budezonida iz zdravila je, glede na določeni odmerek, 33 odstotna. Največja plazemska koncentracija po nosni inhalaciji 400 µg budezonida je 1 nmol/L, doseže pa jo po 0,7 ure. Simptomi alergijskega rinitisa se izboljšajo po 2 do 3 dneh zdravljenja z zdravilom Tafen nasal. Po nosni inhalaciji pride v sistemski krvni obtok približno 20 % budezonida. Sistemska biološka uporabnost budezonida je majhna, ker se več kot 90 % resorbirane frakcije inaktivira pri prvem prehodu skozi jetra.

### Porazdelitev

Zaradi dobre porazdelitve v tkiva in vezave na plazemske beljakovine znaša porazdelitveni volumen za epimero 22R 425 l in za epimero 22S 245 l (približno 3 l/kg). Skupni porazdelitveni volumen je 301 l. Vezava na plazemske beljakovine je v povprečju 85 – 90%.

### Biotransformacija

Budezonid se hitro in ekstenzivno presnovi v jetrih že pri prvem prehodu skozi (pribl. 90%), kjer se razgradi na presnovke z majhno glukokortikosteroidno aktivnostjo. Epimera 22S se v jetrih presnovi v 6β-hidroksibudezonid, epimera 22R pa v 16α-hidroksiprednizolon. Presnovka imata manj kot 1 % glukokortikoidne aktivnosti. Presnova potekata preko CYP3A, poddružine citokroma P450. Budezonid ni podvržen lokalni metaboli inaktivaciji v nosu.

### Izločanje

Presnovki se izločajo nespremenjeni ali v konjugirani obliki pretežno skozi ledvica. V urinu niso zasledili budezonida v nespremenjeni obliki. Budezonid ima visok sistemski očistek (približno 1,2 l/min), razpolovni čas v plazmi po intravenski uporabi je v povprečju 2-3 ure.

### Linearnost

Kinetika budezonida je sorazmerna z odmerkom pri običajnih kliničnih odmerkih.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

### Toksičnost



Budezonid v podkožnem odmerku po 5,0 µg/kg/dan, ki so ga dajali 14 dni samcem in samicam podgan, ni povzročil nobenih sprememb kliničnega stanja in ni spremenil izvidov kemično-biokemičnih laboratorijskih preiskav krvi in urina, hematoloških laboratorijskih preiskav ter patohistoloških preiskav. Pri odmerku 20 µg/kg/dan je bil pri podganah prirast telesne mase manjši, v krvi pa so ugotovili povečanje koncentracije eritrocitov in hemoglobina ter zmanjšanje koncentracije limfocitov in nekoliko podaljšan protrombinski čas. Zmanjšala se je tudi masa nadledvične žleze. Pri odmerku 80 µg/kg/dan so ugotovili še dodatno zmanjšano maso nadledvične žleze in vranice, fino vakuolizacijo hepatocitov in manjše število limfocitov v bezgavkah. Niti pri tem odmerku se ni skrajšala življenjska doba.

### **Teratogenost**

Pri podganah niso ugotovili teratogenega učinka budezonida pri inhaliranju do 250 µg/kg/dan, ampak so podkožni odmerki 500 µg/kg/dan povečali tveganje za pojav splavov, zmanjšali maso zarodkov in povzročili nepravilnosti na okostju.

Ustreznih raziskav, s katerimi bi preučevali vpliv budezonida na nosečnost pri ljudeh, ni.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

mikrokristalna celuloza  
natrijev karmelozat  
dinatrijev edetat  
metilparahidroksibenzoat (E218)  
polisorbat 80  
propilenglikol  
propilparahidroksibenzoat (E216)  
saharoza  
simetikon  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)  
prečiščena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla s stekleničko z nastavkom in pokrovčkom (steklo tipa III po PhEur, nastavek iz polipropilena in pokrovček iz polietilena nizke gostote) za 200 odmerkov (vpihov).

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

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

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lek farmacevtska družba, d. d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

#### **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/96/01482/001

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 28.06.1996

Datum zadnjega podaljšanja: 16.06.2008

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

03.11.2020